



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Новый пересмотр рекомендаций  
Американской диабетической ассоциации  
по АГ у больных сахарным диабетом:  
комментарии российских  
экспертов

Возможности повышения  
эффективности лечения  
фибрилляции предсердий  
(по результатам  
исследований,  
представленных на  
конгрессе Европейского  
общества кардиологов  
2017 года)

Недостаточность питания  
у пациентов с дисплазией  
соединительной ткани: роль  
провоспалительных цитокинов  
и адипокинов, генетические  
ОСНОВЫ

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**  
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**  
**Richard Williams**



«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru).

#### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Оганов Р.Г., Россия

#### **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Мамедов М.Н., Россия

#### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Киселева Н.В., Россия

#### **ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Anna Artyeva, Великобритания

#### **ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ**

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

#### **КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ**

Деев А.Д., Россия

#### **МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vucic, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Vanach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

#### **ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК**

Бердалин А.Б., Россия

#### **КОРРЕКТОР**

Чекрыгина Л.Л., Россия

#### **Контактная информация:**

Адрес фонда «Кардиопрогресс» и редакции:  
127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,  
стр. 2, оф. 213

Телефон редакции: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)

Письма в редакцию отправлять по адресу:

Мамедов Мехман, заместитель главного

редактора: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Статьи для публикации отправлять

по адресу:

Anna Artyeva, помощник редактора:

[submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

©Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

Отпечатано в России

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 5, номер 16, декабрь 2017

## Содержание

**Обращение главного редактора** ..... 2

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Новый пересмотр рекомендаций Американской диабетической ассоциации по АГ у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов**  
*Мамедов М.Н., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Бондаренко И.З., Калашников В.Ю., Дудинская Е.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.* ..... 3

### ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**Возможности повышения эффективности лечения фибрилляции предсердий (по результатам исследований, представившихся на конгрессе Европейского общества кардиологов 2017 года)**  
*Канорский С.Г.* ..... 16

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Безопасность и эффективность комбинации ривароксабана и клопидогрела для лечения фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом**  
*Mohamed Abdelshafy Tabl* ..... 22

**Оценка влияния пола и возраста у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и отягощенной коморбидной патологией**  
*Лузина Т.В., Урванцева И.А., Ефимова Л.П., Алмазова Е.Г.* ..... 31

**Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль провоспалительных цитокинов и адипокинов, генетические основы**  
*Нечаева Г.И., Надей Е.В., Лялюкова Е.А., Цикунова Ю.С.* ..... 39

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Роль витамина D в развитии и коррекции стресс-индуцированной артериальной гипертензии у крыс.**  
*Янковская Л.В., Семякина-Глушкова О.В., Искра Т.Д., Шариф Али Е.Ш., Аль Кассаби Валид М.М., Агранович И.М., Шорина Л.Н.* ..... 46

### ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ

**Отчет по итогам I Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов «Золотое кольцо»** ..... 54

**Инструкция для авторов** ..... 56



# Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, шестнадцатый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные, обзорные, экспериментальные статьи, а также отчет с итогами I научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов «Золотое кольцо».

В разделе передовая статья представлены комментарии российских экспертов Нового пересмотра рекомендаций Американской диабетической ассоциации по АГ. За последние 14 лет впервые представлены новые рекомендации по диагностике и лечению АГ у больных сахарным диабетом. С этой целью к обсуждению приглашены ученые из 4 ведущих российских федеральных научных центров. Рассматривается широкий спектр вопросов: определение, скрининг и диагностика АГ с обозначением целевых уровней АД, лечение АГ, включая изменение образа жизни и медикаментозную терапию, ведение отдельных групп пациентов, а также лечение резистентной АГ.

В традиционном разделе «Обзорная статья» представлена работа профессора Канорского С.Г. В статье представлены результаты клинических исследований по лечению фибрилляции предсердий, представленные в сессиях «Хот-лайн» конгресса Европейского общества кардиологов 2017 года.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три статьи. Первая статья египетского исследователя по безопасности и эффективности комбинации антикоагулянта ривароксабана и антиагреганта клопидогрела для лечения фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом. Автор приходит к заключению, что применение сочетанной терапии в течение 12 месяцев была безопасной и эффективной, обеспечивая лучшую комплаентность. Следующая статья российских авторов посвящена оценке особенностей клинико-anamnestических данных пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и неврологической симптоматикой, с учетом наличия отягощенной коморбидности. Выявлены достоверные гендерные различия, а также в частоте встречаемости заболеваний щитовидной железы, ревматологических заболеваний, нарушений пуринового обмена. В третьей статье из г. Омска оценивается связь уровней специфических и неспецифических медиаторов воспаления, адипокинов и частотой встречаемости мутаций растворимых рецепторов к лептину при недостаточности питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Изменение уровня адипокинов у пациентов с ДСТ могут использоваться не только в качестве диагностических критериев тяжести недостаточности питания, но и факторов, определяющих различный риск ассоциированной патологии.

В настоящем номере в разделе экспериментальные работы представлена совместная работа российских и белорусских исследователей. В результате исследования было продемонстрировано, что применение холекальциферола у гипертензивных крыс в дозе 2500 МЕ/сутки приводит к снижению среднего АД, улучшению показателей эндотелиальной функции сосудов и может быть важным вспомогательным инструментом в антигипертензивной терапии, что требует дальнейших, более детальных исследований.

В представленном номере приведены итоги первой научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов с участием городов «Золотого кольца» России. С учетом актуальности научного мероприятия по решению Оргкомитета оно будет проводиться ежегодно.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

**Р.Г. Оганов**

Главный редактор журнала,  
Президент Фонда «Кардиопрогресс»



# Новый пересмотр рекомендаций Американской диабетической ассоциации по артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов

**Мамедов М.Н.<sup>1\*</sup>, Халимов Ю.Ш.<sup>2</sup>, Агафонов П.В.<sup>2</sup>, Бондаренко И.З.<sup>3</sup>, Калашников В.Ю.<sup>3</sup>,  
Дудинская Е.Н.<sup>4</sup>, Рунихина Н.К.<sup>4</sup>, Котовская Ю.В.<sup>4</sup>, Ткачева О.Н.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины»  
Минздрава России, Москва, Россия.

<sup>2</sup> ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия.

<sup>4</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

## **Сведения об экспертах**

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины» Минздрава России, Москва.

**Халимов Юрий Шавкатович**, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии — заместитель главного терапевта МО РФ, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», Санкт-Петербург.

**Агафонов Павел Владимирович**, к.м.н., преподаватель кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», Санкт-Петербург.

**Бондаренко Ирина Зиятовна**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» МЗ РФ, Москва.

**Калашников Виктор Юрьевич**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий отделом кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» МЗ РФ, Москва.

**Дудинская Екатерина Наильевна**, к.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

**Рунихина надежда Константиновна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной части Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

**Котовская Юлия Викторовна**, д.м.н., заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

## Резюме

*В сентябре 2017 года эксперты Американской диабетической ассоциации (АДА) опубликовали новый документ по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД). АГ является одним из основных факторов риска среди лиц с СД, ее распространенность зависит от многих обстоятельств и встречается до 80 %. Доказано, что контроль АД с применением антигипертензивной терапии уменьшает частоту сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, сердечной недостаточности и микрососудистых осложнений. Опубликованный документ состоит из нескольких частей, включающие определение, скрининг и диагностика АГ с обозначением целевых уровней АД, лечение АГ, включая изменение образа жизни и медикаментозную терапию, ведение отдельных групп пациентов и лечение резистентной АГ. В статье представлены комментарии ведущих российских экспертов по ключевым пунктам нового положения АДА.*

## Ключевые слова

*Артериальная гипертензия, сахарный диабет, рекомендации.*

## Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association: comments of Russian experts.

Mamedov M.N.<sup>1</sup>, Khalimov Yu.Sh.<sup>2</sup>, Agafonov P.V.<sup>2</sup>, Bondarenko I.Z.<sup>3</sup>, Kalashnikov V.Yu.<sup>3</sup>, Dudinskaya E.N.<sup>4</sup>, Runikhina N.K.<sup>4</sup>, Kotovskaya Yu.V.<sup>4</sup>, Tkacheva O.N.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Authors:

**Mekhman N. Mamedov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the laboratory of interdisciplinary approach for prevention of chronic non-infectious diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

**Yury Sh. Khalimov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the department of military-field surgery, deputy chief physician, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**Pavel V. Agafonov**, M.D., Ph.D., lecturer of the department of military-field surgery, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**Irina Z. Bondarenko**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, chief scientist of the department of cardiology, endovascular and vascular surgery, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

**Viktor Yu. Kalashnikov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the department of cardiology, endovascular and vascular surgery, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

**Ekaterina N. Dudinskaya**, M.D., Ph.D., head of the laboratory of age-related, metabolic and endocrine abnormalities, Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Nadezhda K. Runikhina**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, deputy head of Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Yulia V. Kotovskaya**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, head of the laboratory of cardiovascular aging, Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Olga N. Tkacheva**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Summary

*In September 2017 the experts of the American Diabetes Association (ADA) published a new document dedicated to diagnostics and treatment of arterial hypertension (AH) in patients with diabetes mellitus (DM). AH is one of the main risk factors in people with DM, and its prevalence depends on many circumstances and reaches 80%. It has been proved that BP control with antihypertensive therapy reduces the frequency of cardiovascular diseases related to atherosclerosis, heart failure, and microvascular complications. Published document consists of several parts that include detection, screening and diagnostics of AH, information about target BP levels, AH treatment with lifestyle change and pharmacological therapy, management of several groups of patients and treatment of resistant hypertension. This article contains the comments of leading Russian experts on key points of the new position statement of ADA.*

## Key words

Arterial hypertension, diabetes mellitus, guidelines

## Список сокращений

ACOG — Американский колледж акушеров и гинекологов  
FDA — Food and Drug Administration  
АГ — артериальная гипертензия  
аГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа  
АГТ — антигипертензивной терапии  
АД — артериальное давление  
АДА — Американская диабетическая ассоциация

АПФ — ангиотензин превращающий фермент  
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина-II  
ИМ — инфаркт миокарда  
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СД — сахарный диабет  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

## Введение

В сентябре 2017 года эксперты Американской диабетической ассоциации (АДА) опубликовали новый документ по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД). АДА в последний раз обнародовала рекомендации по АГ у больных СД в 2003 году.

Актуальность этой темы не вызывает сомнений. АГ является одним из основных факторов риска среди лиц с СД, ее распространенность зависит от типа и продолжительности диабета, возраста, пола, расы/этнической принадлежности, истории гликемического контроля, наличия заболеваний почек, и по данным крупных клинических исследований может встречаться до 80%. АГ является не

только фактором риска атеросклеротического поражения сосудов, но также сердечной недостаточности и микрососудистых осложнений. Доказано, что контроль АД с применением антигипертензивной терапии уменьшает частоту вышеуказанных осложнений. Тем не менее, можно улучшить эти показатели путем контроля ряда факторов риска. Доказательством этой гипотезы служит тот факт, что с 1990 года значительное улучшение контроля АД привело к снижению осложнений атеросклероза у больных СД.

Опубликованный документ состоит из нескольких частей:

- Определение, скрининг и диагностика АГ с обозначением целевых уровней АД.

- Лечение АГ, включая изменение образа жизни и медикаментозную терапию.
- Резистентная АГ.
- Ведение беременных пациентов с АГ и СД.
- Лечение АГ у пожилых пациентов с СД.
- Антигипертензивная терапия в отсутствии гипертонии.

Ниже представлены комментарии ведущих российских экспертов по ключевым пунктам нового положения АДА.

### **Определение, скрининг и диагностика АГ с обозначением целевых уровней АД**

АГ определяется как продолжительное повышение цифр АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Диагностика может быть осложнена при замаскированной гипертонии и гипертонии белого халата. Маскированная гипертония определяется как нормальное АД в клинике или офисе ( $<140/90$  мм рт. ст.), но повышенное АД на дому  $\geq 135/85$  мм рт. ст. Гипертония белого халата — повышенное АД во врачебном кабинете ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.) и нормальное АД в домашних условиях ( $<135/85$  мм рт. ст.) [2]. Традиционно, для определения этих нарушений проводится мониторинг профиля АД в домашних условиях, в том числе проведение суточного АД мониторинга. Ортостатические измерения АД должны проводиться при начальной оценке гипертонии и периодически при наблюдении или при наличии симптомов ортостатической гипотонии, и регулярно, если диагностирована ортостатическая гипотония. В новом положении АДА приводятся классические правила измерения АД.

Измерение АД с помощью автоматических приборов в офисе является альтернативным методом. Это метод был использован в двух крупных клинических исследованиях (ACCORD) [3] и (SPRINT) [4]. В среднем между стандартным офисным измерением и использованием автоматического прибора имеется небольшая разница. Следовательно, результаты исследований с использованием автоматических приборов не могут быть применены к стандартному методу измерения АД. Еще одним важным методом контроля АД является ее самоконтроль в домашних условиях. Размер манжеты очень важен, поскольку небольшая манжета даст более высокие, чем фактические значения АД, и большая манжета даст значения, которые ниже фактического АД.

Ортостатическая гипотония является актуальной проблемой и связана с повышенным риском смер-

ности и сердечной недостаточности [5]. Известно, что причиной ортостатической гипотонии является диабетическая вегетативная нейропатия [6], она может дополнительно усугубляться приемом антигипертензивных препаратов. Ортостатическая гипотония представляет собой снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. или диастолического АД на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин при сравнении с АД в сидячем или лежащем положениях [7]. Важно оценить симптомы ортостатической гипотонии для индивидуализации целей АД, выбрать наиболее подходящие антигипертензивные средства и свести к минимуму неблагоприятное воздействие антигипертензивной терапии. Кроме того, антигипертензивный тип или синхронизация (переход на ночное дозирование) может потребовать корректировки. В частности, возможно, необходимо отметить  $\alpha$ -блокаторы и диуретики. Люди с ортостатической гипотонией могут пользоваться компрессионным бельем или другими средствами [8].

### **Целевые уровни АД у больных СД**

Согласно данным эпидемиологических и проспективных исследований уровень АД  $\geq 115/75$  мм рт. ст. связано с увеличением частоты атеросклеротических сосудистых заболеваний [9], сердечной недостаточности, ретинопатии, заболеваний почек, что свидетельствует о прогностической значимости контроля АД среди пациентов с СД. [10, 11, 12, 13, 14]. Медикаментозное лечение АД при  $\geq 140/90$  мм рт. ст. оправдано. По данным исследования UKPDS снижение АД  $<150/85$  мм рт. ст. против АД  $<180/105$  мм рт. ст. способствует совокупному снижению макро- и микрососудистых осложнений на 24% [15].

В большинстве случаев пациентов с АГ и СД следует лечить до достижения систолического АД  $<140$  мм рт. ст. и диастолического АД  $<90$  мм рт. ст. Более низкие систолические и диастолические показатели АД ( $<130/80$  мм рт. ст.), могут быть применены для отдельных групп пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Нужен ли интенсивный контроль АД у больных АГ и СД?

В исследовании ACCORD BP изучалось влияние интенсивного контроля АД (систолическое АД  $<120$  мм рт. ст.) по сравнению со стандартным контролем АД (систолическое АД  $<140$  мм рт. ст.) среди лиц с СД 2 типа. Интенсивный контроль АД не приводил к уменьшению комбинированного показателя основных атеросклеротических сердечно-

сосудистых событий (ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти, ОР 0,88, 95 % ДИ от 0,73 до 1,06), тогда как инсульт снижался на 41 % (ОР 0,59, 95 % ДИ от 0,39 до 0,89). Отмечены серьезные побочные эффекты, связанные с интенсивной антигипертензивной терапией (у 3,3% против 1,3%) за счет увеличения частоты гипотензии, электролитных нарушений и повышения концентрации креатинина плазмы.

Основываясь на этих анализах, антигипертензивное лечение оказывается полезным, когда среднее исходное АД составляет  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или целевые показатели в результате лечения АД составляют  $\geq 130/80$  мм рт. ст. [16,17–19]. В целом, среди исследований с более низким исходным уровнем или достигнутым артериальным давлением антигипертензивное лечение уменьшало риск инсульта, ретинопатии и альбуминурии, но влияние на другие осложнения и сердечную недостаточность не были очевидны. В совокупности эти метаанализы последовательно показывают, что лечение пациентов с базовым артериальным давлением  $\geq 140$  мм рт. ст. до целей  $< 140$  мм рт. ст. является полезным, в то время как более интенсивные цели могут иметь дополнительные, хотя, вероятно, менее надежные преимущества.

В последнее время часто обсуждается вопрос об индивидуализации целевых показателей АД. Это связано с тем, что преимущества и риски интенсивности проводимой терапии могут варьироваться у пациентов в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (например, риск прогрессирующего заболевания почек), гликемического статуса, возраста и т.д. При этом необходимо учитывать риски, связанные лечением (побочные эффекты), абсолютный риск сердечно-сосудистых событий и прогнозы продолжительности жизни.

Пациенты, имеющие более высокий риск сердечно-сосудистых событий (например, риск мозгового инсульта) или альбуминурии, и которые могут достичь интенсивного контроля АД относительно легко и без значительных побочных эффектов, могут лучше всего соответствовать интенсивному контролю АД. Напротив, пациенты с более распространенными у пожилых людей состояниями, такими как функциональные ограничения, полифармация и мультиморбидность, могут лучше всего соответствовать менее интенсивному контролю АД.

Примечательно, что отсутствуют убедительные данные, которые можно использовать для определения целей АД при СД типа 1. Соотношения

АД с макрососудистыми и микрососудистыми исходами при СД 1 типа обычно сходны с таковыми при СД 2 типа и общей популяции [20]. Несмотря на отсутствие доказанных результатов, молодые люди с СД 1 типа могут более легко достичь уровня интенсивного контроля АД и могут получить существенную долгосрочную пользу.

### **Изменение образа жизни в лечении АГ у больных с СД**

Официальное заявление ADA 2017 года по лечению АГ при СД впервые включило рекомендованные мероприятия по изменению образа жизни у данной категории больных, которые не были четко структурированы в соответствующем разделе рекомендаций по лечению СД ADA 2017 года («Стандарты ADA»).

В документе сообщается, что изменение образа жизни — это важный аспект лечения АГ у пациентов с СД 2 типа, который снижает уровень АД, увеличивает эффективность некоторых гипотензивных препаратов, способствует улучшению состояния сосудов и обычно сопровождается уменьшением числа побочных эффектов от лечения. В настоящее время известно, что все пациенты с СД и систолическим АД  $> 120$  мм рт. ст. или диастолическим АД  $> 80$  мм рт. ст. относятся к группе риска развития артериальной гипертензии и ее осложнений [21, 22], а изменение образа жизни помогает предотвратить или замедлить развитие гипертензии с необходимостью фармакотерапии. Чтобы добиться устойчивых изменений в поведении пациента, его образ жизни следует соотносить с потребностями, а также обсудить данный аспект в рамках общего процесса лечения сахарного диабета. Консультирование по умеренному и активному изменению образа жизни в подгруппе пациентов с наличием факторов риска, включая СД, показало положительный эффект с точки зрения таких промежуточных исходов как уровень АД, уровень липидов, содержание глюкозы крови натощак и масса тела, особенно за период от 12 до 24 месяцев [23]. Недавно проведенный метаанализ подтвердил, что изменения образа жизни способствуют снижению АД у пациентов с СД 2 типа [24].

Важнейшим элементом образа жизни у данной категории пациентов является соблюдение диеты. Несмотря на отсутствие в настоящее время хорошо контролируемых исследований по диете при лечении повышенного АД или гипертензии у пациентов с СД, проведено исследование диеты DASH

(от англ. Dietary Approaches to Stop Hypertension — Диетологический подход к лечению гипертонии) по оценке влияния различных аспектов здорового питания у пациентов без СД. Показано, что гипотензивный эффект при соблюдении такой диеты был сходен с эффектом от терапии одним фармакологическим препаратом [25]. Особенности данной диеты включают уменьшение потребляемых калорий, ограничение приема натрия (<2300 мг/сут), увеличение потребления фруктов и овощей (до 8–10 порций в день) и обезжиренных молочных продуктов (2–3 порции в день), отказ от избыточного потребления алкоголя (не более двух порций в день для мужчин и не более одной порции — для женщин) [26]. Эти рекомендации являются более строгими по сравнению со Стандартами ADA, где в качестве примеров здорового питания помимо диеты DASH включены средиземноморская диета [27] и различные варианты растительных диет [28]. Кроме того, в указанных стандартах особо выделено отрицательное влияние алкоголя на пациентов с СД, получающих инсулинотерапию и стимуляторы секреции инсулина, в связи с риском развития гипогликемии. Аналогичным образом, Стандарты ADA рекомендуют отказ от курения, употребления продуктов табака и электронных сигарет для всех пациентов с СД, в том числе и с сопутствующей АГ.

Одним из важных микроэлементов пищи, количество которого напрямую связано с уровнем АД, является натрий. Ограничение потребления натрия в рамках контролируемых клинических исследований у пациентов с СД не изучалось. Однако, результаты исследования пациентов с первичной гипертонией показали, что умеренное ограничение потребления натрия (с 200 ммоль [4600 мг] до 100 ммоль [2300 мг] натрия в день) снижало систолическое АД примерно на 5 мм рт. ст., а диастолическое АД — на 2–3 мм рт. ст. [29]. Снижение потребления натрия характеризовалось развитием дозозависимого эффекта. У пациентов, получающих фармакологические гипотензивные препараты, одновременное ограничение потребления соли приводило к улучшению ответа на эти препараты за счет уменьшения объем-зависимого компонента гипертонии. Примечательно, что по сравнению с отечественными Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013 г. и с Европейскими рекомендациями по лечению АГ ESH/ESC 2013 г. допустимый уровень потребления натрия в сутки снижен более чем вдвое (с 5–6 г до <2,3 г), что отражает более строгие

подходы к диете у пациентов с СД. Вместе с тем, Стандарты ADA содержат предупреждение об опасности снижения потребления натрия до 1500 мг/сут, поскольку ряд исследований показали возможные негативные эффекты такого ограничения [30, 31].

Другим важнейшим аспектом образа жизни у пациентов с гипертонией и СД является физическая активность. Показано, что умеренная физическая активность (например, 30–45 мин ходьбы быстрым шагом большее количество дней в неделю) снижает артериальное давление [32]. В «Стандартах...» приведены более подробные рекомендации по физической нагрузке: продолжительность умеренной или интенсивной физической нагрузки в неделю должна составлять 150 мин и более с распределением по меньшей мере на 3 дня в неделю, а продолжительность отсутствия активности не должна превышать двух дней. Кроме того, в случае вынужденного длительного нахождения в положении сидя следует делать перерывы каждые 30 минут, что позволит улучшить контроль гликемии. Регулярная физическая нагрузка может снизить АД и привести к необходимости коррекции дозы гипотензивных препаратов [33]. Физическую активность следует рекомендовать всем пациентам, включая пожилых людей с ограниченными физическими возможностями. Тип и интенсивность физических нагрузок должны соответствовать предпочтениям и функциональному состоянию пациента с учетом используемых лекарственных препаратов. К примеру, бета-блокаторы могут снижать способность пациента переносить максимальную физическую нагрузку, а диуретики — увеличивают риск обезвоживания.

Регулярная физическая активность приводит к еще одному позитивному эффекту — снижению массы тела. Известно, что потеря 1 кг массы тела сопряжена со снижением артериального давления примерно на 1 мм рт. ст. [34]. В соответствии со Стандартами ADA снижение массы тела может быть достигнуто при соблюдении энергетической ценности питания около 1200–1500 ккал/сут. для женщин и 1500–1800 ккал/сут. для мужчин. У многих пациентов с СД и ожирением для достижения положительных исходов со стороны контроля гликемии, уровня липидов и АД требуется снижение массы тела более чем на 5%, а оптимальным является устойчивое снижение массы тела на 7% и более. Вместе с тем, некоторые препараты, направленные на снижение массы тела, могут повышать АД и должны применяться с осторожностью. Многие пациенты с ожирением страдают обструк-

тивным апноэ во сне, а снижение массы тела значительно уменьшает проявления апноэ, что по данным рандомизированных клинических исследований приводит к дополнительному снижению АД [35]. Все перечисленные стратегии по изменению образа жизни могут также положительно влиять на контроль гликемии и уровень липидов, а потому их следует предлагать даже пациентам с незначительным повышением АД.

Особое внимание в Рекомендациях ADA 2017 года по лечению гипертензии при СД уделяется регулярному анализу врачом используемых пациентом лекарственных средств, среди которых могут быть препараты с возможным гипертензивным эффектом, включая безрецептурные и растительные лекарственные средства. Например, один из метаанализов показал, что нестероидные противовоспалительные препараты повышают систолическое АД в среднем на 5 мм рт. ст. [36].

Раздел, посвященный изменению образа жизни, завершается следующей рекомендацией ADA для пациентов с систолическим АД > 120 мм рт. ст. или диастолическим АД > 80 мм рт. ст.: изменения образа жизни должны включать снижение массы тела (для пациентов с избыточной массой тела или ожирением); соблюдение диеты DASH, которая подразумевает ограничение потребления натрия и увеличение потребления калия; повышение содержания в рационе фруктов и овощей; ограничение приема алкогольных напитков; а также увеличение физической активности (уровень доказательности — В).

## **Медикаментозное лечение АГ у пациентов СД**

Модификация образа жизни — существенная составляющая в коррекции АГ, но не менее важным является выбор оптимальной терапии, способной оказывать не только гипотензивный, но и органопротективный эффект. Согласно анализу ранее проведенных плацебо-контролируемых исследований, у пациентов с СД блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РААС) имеют преимущества по предотвращению сердечно-сосудистых и почечных событий в сравнении с другими группами лекарственных препаратов, независимо от их гипотензивной эффективности. Согласно Рекомендациям ADA [37], приоритетными препаратами в лечении АГ у всех пациентов с СД являются блокаторы РААС, оказывающие нефропротективный эффект, независимо, есть нарушение почечной функции или нет. Однако, эти Рекомендации базируются на ос-

нове плацебо контролируемых исследований, проведенных 15–20 лет назад [38]. Раннее назначение ингибиторов АПФ или блокаторов АТ1-рецептора (сартанов), действительно, оправдано у пациентов с СД, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск [39] и/или застойную сердечную недостаточность [40]. В то же время, другие классы препаратов, особенно антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы, доказавшие свою эффективность в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, так же востребованы в популяции СД.

В 2013 году Рабочая группа по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии (European society of hypertension, ESH) и Европейского Общества кардиологов (European society of Cardiology, ESC) предложила использовать все группы гипотензивных препаратов у пациентов с СД, но предпочтение отдавать блокаторам РААС в качестве 1-й линии. Изменилось отношение и к уровню АД, при котором следует начинать медикаментозное лечение: он поднялся с 130/80 мм рт. ст. до 140/90 мм рт. ст. [41]. В основу этого изменения легли результаты исследования ACCORD, в котором было показано, что целевой уровень 130/80 мм рт. ст. не дает дополнительных преимуществ в предотвращении сердечно-сосудистых событий.

Наконец, в последних докладах Американского Объединенного Национального Комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД [42] у пациентов с СД рекомендованы все группы гипотензивных препаратов, но при наличии микроальбуминурии или протеинурии начинать лечение необходимо с блокаторов РААС [42].

В 2016 году, в связи с отсутствием единой и четкой позиции по алгоритму назначения антигипертензивной терапии у пациентов с СД и АГ был проведен метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с включением 25 414 пациентов с СД [43]. Оценивалась эффективность блокаторов РААС в сравнении с другими классами гипотензивных препаратов. В анализ не включались плацебо-контролируемые исследования, не анализировались пациенты с клинически значимой ХСН, для которых польза применения ингибиторов АПФ или сартанов доказана.

По результатам анализа было показано, что в популяции СД эффективность блокады РААС достоверно не различалась в сравнении с эффективностью других антигипертензивных препаратов (антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами,

тиазидными диуретиками) по риску общей смертности (относительный риск 0,99, 95% доверительный интервал 0,93 до 1,05), сердечно-сосудистой смертности (1,02, 0,83 до 1,24), стабильной стенокардии (0,80, 0,58 до 1,11), инфаркту миокарда (0,87, 0,64 до 1,18), мозговому инсульту (1,04, 0,92 до 1,17), ХСН (0,90, 0,76 до 1,07), а так же необходимости в реваскуляризации миокарда (0,97, 0,77 до 1,22). Не было достоверной разницы в скорости прогрессирования почечной недостаточности (0,99, 0,78 к 1,28). И только в сравнении с антагонистами кальция блокаторы РААС показали достоверно более низкий риск развития ХСН (0,78, 0,70 до 0,88).

Таким образом, проведенный анализ не показал превосходство блокаторов РААС в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. Исключение составили пациенты с СД и ХСН. Результаты подтверждают рекомендации Европейского общества кардиологии/Европейского общества гипертонии 2013 года и 8-го доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД 2014 года, что любой класс антигипертензивных препаратов может быть использован у больных СД, особенно, у лиц без нарушения функции почек.

В последних Рекомендациях ADA, опубликованных летом 2017 года, сохраняется позиция «конкретизации» гипотензивной терапии у пациентов с СД. Учитываются наличие и стадия диабетической нефропатии, степень повышения АД и сердечно-сосудистые риски, которые могут влиять на выбор и объем гипотензивной терапии. Так, блокаторы РААС обладают преимуществом у пациентов с диабетической нефропатией (с соотношением альбумин/креатинин в моче более или равно 300 мг/г или от 30 до 299 мг/г по уровню креатинина в крови). При этом сохраняется возможность назначения гипотензивных препаратов других классов при необходимости. Особое внимание уделяется тщательному мониторингованию уровней креатинина и калия при лечении блокаторами РААС. Рекомендован целевой уровень АД: менее 140 на 90 мм рт. ст. «Жестких рамок», как этого добиться — нет.

В целом, последние Рекомендации ADA расширили возможности лечащих врачей полагаться на свои знания, интуицию и опыт, а так же увеличили их ответственность в вопросах лечения АГ у больных СД,

## Влияние сахароснижающих препаратов на уровень АД

Гиперинсулинемия и экзогенное введение инсулина в теории могут привести к повышению АД вследствие вазоконстрикции и задержки натрия и жидкости [44]. Тем не менее, сам по себе инсулин обладает прямым вазодилатирующим действием, а лечение базальным инсулином по сравнению со стандартным лечением не связан с изменением АД у людей с диабетом 2 типа или предиабетом (исследование ORIGIN [45]).

Учитывая, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются физиологическими компонентами системы регуляции АД, ведущую роль в реализации их воздействия на уровень АД играет сопутствующая активизация симпатической нервной системы [42].

В свою очередь ренальная гиперсимпатикотония, являясь характерной особенностью инсулин-индуцированной АГ, возникает как следствие гиперинсулинемической стимуляции центральных механизмов симпатической нервной системы и как результат увеличения выделения норадреналина в симпатических синапсах почек вследствие активации почечной тканевой ренин-ангиотензиновой системы в условиях инсулинорезистентности [46].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) связаны с умеренным мочегонным эффектом и снижением АД (САД 3–6 мм рт. ст. и ДАД 1–2 мм рт. ст. [47, 48].

Этот принципиально новый класс сахароснижающих средств внедрен в клиническую практику сравнительно недавно. Препараты иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивают экскрецию глюкозы с мочой до 60–80 г/сут. [49].

Однако потенциал иНГЛТ-2 не ограничивается только рамками гомеостаза глюкозы и элиминации из кровотока некоторого его количества.

Дополнительным преимуществом этой группы является снижение АД (систолического на 2–4 мм рт. ст., диастолического на 1–2 мм рт. ст.). Кроме того, увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в т.ч. моделирующих СС-факторы риска помимо снижения АД: уменьшение массы тела преимущественно за счет жировой ткани, уменьшение альбуминурии, снижение уровня мочевой кислоты, уменьшение риска гипогликемии, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и др. [50].

Среди возможных механизмов гипотензивного эффекта иНГЛТ-2 рассматриваются осмотический диурез, увеличение концентрации натрия в просвете канальца в области macula densa, что может быть воспринято как сигнал к снижению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата, возможен также непрямой эффект оксида азота, высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля [51].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1) также связаны со снижением артериального давления [104]. Терапия аГПП-1 (в частности лираглутидом и эксенатидом) продемонстрировала умеренное снижение САД [52]. Проанализированы результаты наблюдения за 12469 пациентами, где 41% пациентов получали лираглутид, а остальные — эксенатид. Мета-анализ продемонстрировал большой гипотензивный эффект в группе аГПП-1 по сравнению с группой контроля (на 2,22 мм рт. ст. (95% ДИ: -2,97; -1,47)) независимо от исходного уровня АД или степени снижения HbA1c [53].

25 августа 2017 года U.S. Food and Drug Administration (FDA) по результатам результатов исследования LEADER одобрила новое показание аГПП-1 лираглутида: снижение риска основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у взрослых пациентов с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такое решение FDA приняла, в том числе на основании гипотензивного эффекта препарата [54].

## **Ведение АГ у пациентов с сахарным диабетом при беременности**

АГ встречается у 8–10% беременных. В последние годы отмечается очевидный рост гипертензивных осложнений при беременности в связи с увеличением материнского возраста и распространенности ожирения и сахарного диабета. АГ во время беременности может манифестировать впервые после 20-й недели беременности (гестационная АГ) либо ей предшествовать (хроническая АГ), и в том и другом случае — осложниться развитием преэклампсии (АГ с протеинурией). АГ повышает риски неблагоприятных материнских и перинатальных исходов — преждевременных родов, оперативного родоразрешения, рождения маловесных детей, перинатальной смертности.

Большинство рекомендаций по ведению АГ при беременности основываются на немногочис-

ленных эмпирических наблюдениях и по некоторым позициям в значительной мере варьируют. Представленные рекомендации по ведению АГ у беременных с сахарным диабетом имеют уровень доказательности E и являются консенсусным мнением экспертов.

В настоящее время продолжаются дебаты относительно эффективности лечения АГ во время беременности из-за проблем роста плода. Контроль тяжелой АГ рекомендован для снижения материнской заболеваемости и смертности. При умеренной АГ в клинических испытаниях не была доказана польза в улучшении исходов беременности проводимой антигипертензивной терапии (АГТ). Лечение умеренной АГ способно предупредить развитие тяжелой АГ. В тоже время существуют опасения, что АГТ увеличивает задержку развития плода. Общее снижение риска преэклампсии также не наблюдалась при использовании АГТ. Следует принять во внимание тот факт, что более жесткий контроль АД, целевое диастолическое АД 85 мм рт. ст., по сравнению с менее жестким контролем, целевым диастолическим АД 105 мм рт. ст., не улучшает исходы беременности, не уменьшает риск развития маловесных детей, однако уменьшает риски развития тяжелой АГ. Дополнительные преимущества от АГТ сфокусированы на снижении краткосрочной и долгосрочной материнской заболеваемости, смертности от инсульта и других сосудистых и органных повреждений.

Итак, рекомендации по ведению АГ у беременных с сахарным диабетом сформулированы следующим образом: первое, при хронической АГ или умеренной гестационной АГ с систолическим АД менее 160 мм рт. ст., диастолическим АД менее 105 мм рт. ст. и без признаков поражения органов-мишеней АГТ не показана; второе, при хронической АГ и проводимой ранее АГТ целевой уровень АД варьирует в пределах 120–160/80–105 мм рт. ст.

Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) не рекомендует применение АГТ при умеренной гестационной АГ (систолическом АД менее 160 мм рт. ст. или диастолическом АД менее 110 мм рт. ст.), так как нет преимуществ для исходов беременности и потенциальные риски терапии перевешивают. Для беременных женщин с высоким риском развития преэклампсии для уменьшения этого риска рекомендовано применение низких доз аспирина с 12 недели беременности. Аспирин улучшает глубину плацентации и кровотоков в спиральных артериях матки. Существуют доказатель-

ства того, что аспирин в низкой дозе уменьшает риск развития преэклампсии в 10–24 % случаев, что в целом улучшает перинатальные исходы, уменьшает частоту задержки развития плода, преждевременных родов. Не было обнаружено признаков серьезного вреда от употребления аспирина, т. е. никакого влияния на перинатальную смертность, а также увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний у плода либо послеродового кровотечения у матери. Российские рекомендации также содержат указания на необходимость применения аспирина в низких дозах начиная с 12 недель беременности у женщин с высоким риском развития преэклампсии. СД 1 и 2 типа является фактором высокого риска развития преэклампсии.

Целевые значения АД в пределах 120–160 мм рт. ст. для систолического АД и 80–105 мм рт. ст. для диастолического АД определены как безопасные для матери и плода. Следует избегать более низких цифр АД, так как снижение уровня АД ниже 120/80 мм рт. ст. может вызвать внутриутробную задержку развития плода. У беременных женщин с АГ и признаками повреждения органов-мишеней, включая сердечно-сосудистые и почечные заболевания, следует рассмотреть возможность придерживаться целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст., чтобы предотвратить прогрессирования органных повреждений во время беременности.

Рекомендации по выбору антигипертензивного препарата ограничиваются предостережением применения ингибиторов АПФ, БРА или спиронолоктона, так как эти препараты обладают тератогенными эффектами и противопоказаны к применению во время беременности. В обновленных рекомендациях American Diabetes Association по ведению АГ, 2017, названы эффективные и безопасные при беременности антигипертензивные препараты — метилдопа, лабеталол, гидралазин и пролонгированный нифедипин. В Российской Федерации рекомендованы к применению во время беременности метилдопа (первая линия), пролонгированный нифедипин (вторая линия) и β-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол). Группа β-адреноблокаторов не рекомендована для лечения АГ при беременности у женщин с сахарным диабетом из-за неблагоприятного влияния на перинатальные исходы, уменьшения массы плода и повышенного риска внутриутробной задержки развития плода.

В послеродовом периоде пациентки с гестационной АГ и преэклампсией должны наблюдаться

не менее 7–10 дней с особо тщательным мониторингом АД в течение первых 72-х часов после родов в связи с высоким риском развития осложнений. В послеродовом периоде даже у нормотензивных женщин наблюдают тенденцию к повышению АД, которое достигает максимальных величин на 5-й день после родов, что является следствием физиологического увеличения объема жидкости и мобилизации ее в сосудистое русло. У пациенток с АГ сохраняется такая же тенденция. Выбор лекарственного средства в послеродовом периоде во многом определяется кормлением грудью, но обычно рекомендуют те же лекарственные средства, которые женщина получала во время беременности и после родов. Рекомендовано долгосрочное наблюдение этих пациенток, так как они имеют повышенные риски сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде.

### **Лечение АГ у пожилых пациентов с СД (65 лет и старше)**

В данном разделе эксперты ADA привлекают внимание к ряду ключевых вопросов, связанных с лечением АГ у пациентов пожилого возраста с СД.

Во-первых, принципиально важным представляется положение о важности функционального статуса пациента, коморбидности и полипрагмазии при выборе стратегии снижения АД и установлении целевого уровня АД. Выбор терапевтической стратегии в отношении снижения АД и целевые уровни АД рекомендуется осуществлять на основании оценки сохранности пожилого пациента: для сохраненных больных рекомендовано использование подходов, сходных с таковыми у пациентов более молодого возраста, но у пациентов с утратой автономности и нарушениями функционирования (например, потребность в помощи в осуществлении базовой повседневной активности), следует рассмотреть более высокие уровни целевого систолического АД (140–150 мм рт. ст.) и уменьшение интенсивности антигипертензивной терапии при достижении уровня менее 130 мм рт. ст. и наличия ортостатической гипотонии. В этом контексте рекомендации ADA согласуются с документами, в подготовке которых приняли участие эксперты гериатрических обществ, в которых подчеркивается невозможность переноса на популяцию пациентов пожилого возраста со старческой астенией данных о пользе антигипертензивной терапии, продемонстрированной в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у более сохраненных пациентов [55].

Во-вторых, в документе подчеркивается роль высокой артериальной жесткости как причины высокого систолического АД (которое является целью антигипертензивной терапии) и трудностей достижения его контроля. У пациентов с высокой артериальной жесткостью (пульсовое АД 60 мм рт. ст. и более) рекомендуется соблюдать осторожность в отношении возможного избыточного снижения диастолического ниже 65–70 мм рт. ст., поскольку достижение такого уровня чревато повышением риска коронарных осложнений.

В-третьих, указывается на высокий риск ятрогенных осложнений, включая гипогликемию (способность маскировать гипогликемию ограничивает применение бета-адрноблокаторов), ортостатическую гипотонию (следует мониторировать при назначении всех антигипертензивных препаратов) и снижение объема циркулирующей крови (вероятность усугубления при использовании диуретиков).

## Заключение

АГ является мощным и модифицируемым фактором риска развития макрососудистых и микрососудистых осложнений диабета. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность коррекции АГ с помощью ряда классов антигипертензивных препаратов в плане предотвращения сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений. Мета-анализ клинических исследований демонстрирует пользу о достижение целевых уровней АД <140/90 мм рт ст у большин-

ства лиц с СД. Более низкие показатели АД могут быть полезны для отдельных пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при условии хорошей переносимости длительной терапии, и подобные цели могут рассматриваться в индивидуальном порядке. Помимо изменения образа жизни, для достижения целей АД часто необходимо назначение нескольких классов антигипертензивных препаратов. Было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ, сартаны, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналцев и тиазидоподобные диуретики улучшают клинические исходы и являются предпочтительными для контроля АД у больных СД. Для пациентов с альбуминурией ингибиторы АПФ или сартаны должны быть частью антигипертензивной терапии. Лечение должно быть индивидуализировано для конкретного пациента на основе сопутствующих заболеваний; их ожидаемой пользы для снижения ССЗ, связанных с атеросклерозом, сердечной недостаточности, прогрессирующей нефропатии и ретинопатии; и риска неблагоприятных событий.

Таким образом, новое положение, разработанное экспертами АДА систематизировало данные по диагностике АГ, целевых уровней АД и методов лечения, включая модификацию образа жизни, применение различных классов препаратов, как в общей группе больных АГ и СД, так и отдельных категориях пациентов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Ian H. de Boer, Sripal Bangalore, Athanase Benetos, Andrew M. Davis, Erin D. Michos, Paul Muntner, Peter Rossing, Sophia Zoungas and George Bakris. Diabetes Care 2017 Sep; 40 (9): 1273–1284.
2. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. Hypertension 2013;62:982–987
3. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575–1585
4. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103–2116
5. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. Hypertension 2016;68:888–895
6. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136–154
7. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Auton Neurosci 2011;161:46–48
8. Briassoulis A, Silver A, Yano Y, Bakris GL. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014;16:141–148
9. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA 2017;317:165–182
10. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2014;130:1110–1130

11. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803
12. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–2883
13. Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdottir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i4070
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703–713
16. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
17. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
18. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–944
19. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130:1110–1130
20. Whelton PK, Appel L, Charleston RN, et al. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I [published correction appears in *JAMA* 1992;267:2330]. *JAMA* 1992;267:1213–1220
21. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al.; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083–2093
22. Lin JS, O'Connor EA, Evans CV, Senger CA, Rowland MG, Groom HC. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet], 2014. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK241537/>. Accessed 11 November 2016
23. Chen L, Pei J-H, Kuang J, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism* 2015;64:338–347
24. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34:55–57
25. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10
26. Sundström J, Arima H, Woodward M, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–598
27. Whelton PK, Appel L, Charleston RN, et al. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I [published correction appears in *JAMA* 1992;267:2330]. *JAMA* 1992;267:1213–1220
28. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:134–147
29. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Oct 5:CD004184
30. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270–1276
31. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2013;61:1360–1383

32. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–2079
33. Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Mar 3:CD008274
34. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:486–492
35. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289–300
36. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967
37. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803
38. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
39. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
40. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1): S80–S82
41. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014;130:1110–1130
42. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1): S80–S82
43. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601–610
44. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–328
45. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803
46. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457–466
47. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330–339
48. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1): S80–S82
49. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
50. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967
51. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
52. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–2810
53. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–944
54. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016;67:820–825



# Возможности повышения эффективности лечения фибрилляции предсердий (по результатам исследований, представившихся на конгрессе Европейского общества кардиологов 2017 года)

**Канорский С.Г.\***

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет.  
Краснодар, Россия.

## **Автор**

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Резюме**

*В настоящем обзоре обсуждаются 6 клинических исследований, посвященных диагностике и лечению фибрилляции предсердий, впервые представившихся на научных сессиях Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials конгресса Европейского общества кардиологов 2017 года. Позитивные результаты этих исследований демонстрируют возможности повышения качества помощи больным с фибрилляцией предсердий на этапах скрининга аритмии, кардиоверсии, поддержания синусового ритма, проведения образовательных программ.*

## **Ключевые слова**

*Фибрилляция предсердий, кардиоверсия, поддержание синусового ритма, антикоагулянтная терапия, катетерная абляция, скрининг.*

**Possibilities of increasing the effectiveness of atrial fibrillation treatment (according to the results of studies presented at the European Society of Cardiology Congress, 2017)**

Kanorskii S.G.

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. 89172458474. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

### Autor

**Sergey G. Kanorskii**, MD, PhD, doctor of sciences, professor, head of the Department of therapy № 2, Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

### Summary

*The review discusses six clinical trials on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation, first presented at the scientific sessions of the Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials of the Congress of the European Society of Cardiology in 2017. Positive results of these studies demonstrate the possibility of improving the quality of care for patients with atrial fibrillation during the stages of arrhythmia screening, cardioversion, maintaining sinus rhythm, and educational programs.*

### Keywords

*Atrial fibrillation, cardioversion, sinus rhythm maintenance, anticoagulant therapy, catheter ablation, screening.*

### Список сокращений

ФП — фибрилляция предсердий

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией сердца, которая в настоящее время диагностирована у многих миллионов жителей Европы. Больные с ФП страдают от сердцебиений, одышки, снижения толерантности к физической нагрузке и качества жизни, имеют повышенный риск инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельного исхода [1]. Актуальность проблемы ФП возрастает по мере старения населения и ей уделяется все больше внимания в современной кардиологии [2]. Достаточно упомянуть, что диагностике и лечению ФП были посвящены 6 (почти третья часть) исследований, отобранных для представления на научных сессиях Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials конгресса Европейского общества кардиологов 2017 года (Барселона, Испания). Важно отметить, что результаты этих исследований оказались позитивными и могут с успехом применяться в повседневной клинической практике, повышая качество ведения больных с ФП.

У большинства пациентов ФП обусловлена артериальной гипертензией, ХСН, ожирением, требующих коррекции [3–5], однако связь между воздействием на эти факторы и течением аритмии недостаточно изучена. Доступные медикаментозные и интервенционные методы лечения ФП нередко не предупреждают ее прогрессирование и длительное поддержание синусового ритма остается проблематичным. В основе прогрессирования ФП от пароксизмальной к постоянной форме лежит структурное ремоделирование левого предсердия

[6]. Эти представления способствовали разработке гипотезы об улучшении результатов лечения ФП путем модификации факторов риска, которая была проверена в исследовании RACE 3.

В проспективное открытое исследование RACE 3 включали пациентов с симптомами недавно персистирующей ФП и/или ХСН. В работу не включались пациенты с диаметром левого предсердия более 50 мм по парастернальной оси. После рандомизации больным проводили обычное лечение (n=126) или применяли агрессивную коррекцию факторов риска (n=119). Последняя включала кардиологическую реабилитацию (физическая активность, ограничение потребления натрия, калорийности пищи при индексе массы тела 27 кг/м<sup>2</sup> или более, ограничение жидкости в зависимости от тяжести ХСН, регулярное консультирование по поводу приверженности к этим мероприятиям), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимally переносимых дозах (целевое систолическое артериальное давление менее 120 мм рт. ст.). Через минимум 3 недели лечения выполняли электрическую кардиоверсию, продолжая терапию 12 месяцев. Первичная конечная точка — регистрация синусового ритма минимум 6/7 времени в течение 7-дневного холтеровского мониторирования электрокардиограммы в конце года наблюдения отмечалась у 63% пациентов в группе обычного лечения и у 75% (p=0,021) больных в группе агрессивной коррекции факторов риска.

Гипотеза исследования RACE 3 в целом нашла подтверждение — тщательная коррекция образа жизни и факторов сердечно-сосудистого риска эффективна, выполнима и безопасна, способствует поддержанию синусового ритма у больных с недавно персистирующей ФП и нетяжелой ХСН. Между тем преимущество, достигнутое в группе агрессивного вмешательства, не удалось объяснить позитивным влиянием терапии на ремоделирование предсердий, поскольку через 1 год не наблюдалось уменьшения их размера. Авторы работы предположили, что ремоделирование сердца возникает до появления ФП, из-за чего даже агрессивное лечение оказывается слишком поздним, чтобы повлиять на размеры сердца. Еще два десятилетия назад мы наблюдали существенное уменьшение дилатации левого предсердия у больных с пароксизмальной ФП при сочетании эффективной антигипертензивной (антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и антиаритмической терапии (аллапинин, этацизин, пропафенон, амиодарон и их комбинации) [7]. Можно думать, что обратное развитие ремоделирования левого предсердия у пациентов с ФП возможно при условии применения антиаритмических средств, способных обеспечивать сохранение синусового ритма.

Преимущества в отношении поддержания синусового ритма, достигавшиеся у участников RACE 3 в группе агрессивного вмешательства, оказались достаточно скромными. Вероятно, это было обусловлено отказом от агрессивного воздействия на саму ФП с помощью антиаритмических препаратов и катетерной абляции.

Оптимальное лечение больных с сочетанием ФП и ХСН/дисфункцией левого желудочка остается предметом дискуссий, потому что отсутствуют клинические исследования, убедительно доказавшие превосходство какого-либо одного способа лечения.

Для участия в исследовании CASTLE AF отбирали больных с симптоматической пароксизмальной или персистирующей ФП и ХСН с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ . Все пациенты имели имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, позволявший непрерывно мониторировать электрокардиограмму. После рандомизации больные подвергались радиочастотной катетерной абляции ФП (изоляция легочных вен с дополнительной линейной абляцией по усмотрению оператора) ( $n=153$ ) или получали обычную терапию ( $n=184$ ) с последу-

ющим наблюдением от 3 до 60 месяцев. При медиане наблюдения 37,8 месяца частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация в связи с утяжелением ХСН) оказалась значительно ниже в группе абляции (28,5%) по сравнению с контрольной группой (44,6%, относительный риск — ОР 0,62 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,43 до 0,87;  $p=0,007$ ). Смертность от всех причин регистрировалась в 13,4% случаев после катетерной абляции против 25% при традиционной терапии (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,32 до 0,86;  $p=0,011$ ). Частота госпитализации по поводу ХСН составляла 20,7% в группе катетерной абляции и 35,9% — обычной терапии (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,37 до 0,83;  $p=0,004$ ). Смертность и число госпитализаций из-за сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, подвергавшихся абляции, оказались ниже на 51% ( $p=0,008$ ) и 28% ( $p=0,05$ ) соответственно. Ранее не имелось доказательств того, что абляция или антиаритмические препараты снижают смертность и частоту госпитализаций больных с ФП. Результаты CASTLE AF обосновывают целесообразность поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ранней стадией ХСН. Вполне вероятно снижение стоимости лечения этих пациентов вследствие уменьшения числа госпитализаций.

Необходимо признать, что в подавляющем большинстве случаев для поддержания синусового ритма у больных с ФП применяются антиаритмические препараты. Возможно ли в таком случае улучшение прогноза пациентов? Более 10 лет назад мы сообщали о результатах собственного исследования, в котором участвовали 223 пациента в возрасте до 65 лет с неклапанной персистирующей ФП и ХСН II/III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. В течение 2 лет проводилось лечение с целью поддержания синусового ритма ( $n=113$ ) или урежения частоты желудочковых сокращений при сохранявшейся ФП ( $n=110$ ). При первой стратегии лечения по сравнению со второй отмечалось достоверное снижение общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты ишемического инсульта. Контроль синусового ритма сопровождался повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением клинических проявлений ХСН, увеличением фракции выброса левого желудочка и улучшением качества жизни пациентов [8].

Кардиоверсия является такой же неотъемлемой частью лечения ФП, как и применение антикоагу-

лянтов для предотвращения инсульта. Пациенты, которых готовили к проведению кардиоверсии ФП, традиционно получали гепарин и/или варфарин для снижения риска инсульта. В ранее проводившихся рандомизированных проспективных исследованиях кардиоверсии ФП сравнение ривароксабана (X-VerT) [9] и эдоксабана (ENSURE-AF) [10] с гепарином/варфарином показало сопоставимую эффективность и безопасность различных способов антикоагуляции при низкой частоте осложнений.

В исследование EMANATE [11] включили 1500 больных с впервые возникшей неклапанной ФП, которым планировалось проведение кардиоверсии. После рандомизации пациенты получали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии двух из следующих условий: возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг или уровень креатинина плазмы  $\geq 1,5$  мг/дл) ( $n=753$ ) или гепарин и варфарин ( $n=747$ ). По усмотрению исследователя пациенты могли принять начальную дозу апиксабана 10 мг (или 5 мг соответственно), если кардиоверсия была немедленной. В течение 30 дней (90 дней, если кардиоверсия не выполнялась) в группе апиксабана и стандартной антикоагуляции количество инсультов составляло 0 против 6 ( $p=0,0164$ ), больших кровотечений — 3 против 6, клинически значимых кровотечений — 11 против 13 соответственно. Системных эмболий не наблюдалось при любой схеме антикоагулянтной терапии. Тромбы в ушке левого предсердия визуализировались у 61 больного, и все они получали антикоагулянты. Повторное исследование в среднем через  $37 \pm 11$  дней обнаруживало разрешение тромбов в группах апиксабана и гепарина/варфарина в 52% и 56% случаев соответственно.

Как и другие подобные исследования, EMANATE не имело достаточной статистической мощности для окончательных заключений о превосходстве определенного способа антикоагулянтной терапии при проведении кардиоверсии ФП. Учитывая предсказуемо низкое число осложнений в условиях современной антитромботической профилактики, установление лучшего антикоагулянта потребовало бы проведения рандомизированного исследования с участием около 50 000 пациентов, что является практически невыполнимой задачей. Однако в настоящее время очевидно, что новые пероральные антикоагулянты являются эффективной, безопасной и удобной альтернативой антагонистам витамина К при кардиоверсии ФП.

ФП является причиной каждого пятого ишемического инсульта, который оказывается более тяжелым, чем у больных без ФП, приводит к стойкой инвалидности в 60% случаев и смертельному исходу у 20% пациентов [12]. Минимум две трети инсультов у больных с ФП могут быть предотвращены с помощью пероральной антикоагулянтной терапии [13]. При этом только около половины пациентов с ФП, которым показаны антикоагулянты, реально получают необходимую терапию, а у 80% больных с ишемическим инсультом перед его развитием имела место неадекватная антикоагуляция [14]. Для стран с невысоким уровнем развития экономики характерна недооценка роли пероральных антикоагулянтов при ФП, что может быть связано с недостаточным уровнем обучения врачей и пациентов [15].

В проекте IMPACT-AF [16] участвовал 2281 пациент из Аргентины, Бразилии, Китая, Индии и Румынии с ФП и показаниями для антикоагулянтной терапии (риск инсульта по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  баллов, ревматический клапанный порок). После рандомизации в группе вмешательства выполнялась образовательная программа (обучение, задача печатных материалов, вебинары, телефонные контакты, контроль приверженности, клинические визиты) ( $n=1184$ ), в контрольной группе проводилось обычное лечение ( $n=1092$ ). Через в среднем 12 месяцев доля больных, применявших пероральные антикоагулянты, увеличивалась в группе вмешательства с 68% исходно до 80%, в контрольной группе — с 64% до 67% соответственно. За период наблюдения зарегистрировано 11 инсультов в группе вмешательства и 21 ( $p=0,043$ ) — в контрольной группе. Многогранное образовательное вмешательство, направленное на использование пероральной антикоагуляции, привело к значительному увеличению доли приверженных к лечению пациентов, что способно улучшить профилактику инсульта у пациентов с ФП. Вмешательства, использовавшиеся в данном исследовании, были простыми и могут реализовываться в обычной клинической практике, по крайней мере, в странах со средним уровнем доходов населения.

В предыдущих рандомизированных исследованиях сообщалось, что катетерная изоляция легочных вен предотвращает ФП эффективнее антиаритмических препаратов [17]. Однако в них не применялся непрерывный мониторинг сердечного ритма, что не позволяло надежно оценивать продолжительность существования ФП. Ни в одном

исследовании абляции ФП качество жизни не использовалось в качестве первичной конечной точки, хотя основным результатом абляции ФП является облегчение симптомов. Вместо этого первичной конечной точкой были 30-секундные рецидивы ФП, что едва ли соответствовало успешности терапии. Основной целью исследования CARTAF являлось сравнение эффективности лечения ФП с помощью катетерной абляции или антиаритмических препаратов, а первичной конечной точкой — качество жизни больных.

В проект CARTAF включили 155 больных с ФП, у которых с помощью монотерапии антиаритмическими препаратами не удавалось поддерживать синусовый ритм и имелись минимум один симптоматический эпизод пароксизмальной ФП за предыдущие 2 месяца или минимум два симптоматических эпизода персистирующей ФП, потребовавших кардиоверсии, в течение предыдущих 12 месяцев. Все пациенты были снабжены имплантируемым монитором сердечного ритма. После рандомизации выполнялась катетерная изоляция легочных вен ( $n=79$ ) или проводилась антиаритмическая лекарственная терапия в соответствии с действующими рекомендациями ( $n=76$ ). Позитивное изменение общего состояния здоровья по Short Form 36 за последующие 12 месяцев (первичная конечная точка) оказалось значительно большим в группе абляции — 11,0 единиц против 3,1 в группе медикаментозного лечения ( $p=0,0084$ ). Тяжесть симптомов ФП по классификации European Heart Rhythm Association через 12 месяцев в большей степени уменьшалась после применения абляции (от  $3,0\pm 0,7$  до  $1,6\pm 0,8$ ), чем антиаритмических препаратов (от  $2,9\pm 0,7$  до  $2,1\pm 1,1$ ;  $p=0,0079$ ). При этом статистически значимых различий снижения бремени ФП в сопоставлявшихся группах не отмечалось. Отсутствие статистически значимого различия между группами лечения в снижении бремени ФП предполагает, что другие механизмы могут объяснить большее улучшение качества жизни и симптомов, достигаемое при изоляции легочных вен. Авторы работы предположили, что лучшее качество жизни в группе абляции могло быть связано с отсутствием побочных эффектов, вызываемых антиаритмическими препаратами. Они полагают, что качество жизни, а не количество эпизодов ФП продолжительностью более 30 с, должно являться первичной конечной точкой в будущих исследованиях терапии для сохранения синусового ритма.

Бессимптомная ФП из-за отсутствия настороженности врача и пациента ассоциируется с большим риском тромбозов по сравнению с ФП, сопровождающейся типичными симптомами [18]. Периодически возникающая ФП может исчезать самопроизвольно (пароксизмальная ФП), однако сопровождается повышенным риском инсульта и требует проведения антитромботической терапии, идентичной назначаемой при постоянной ФП [19]. В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП предлагается проводить первичный скрининг этой аритмии в популяции людей старше 65 лет с помощью контроля пульса и регистрации электрокардиограммы [1]. В клинических исследованиях оцениваются возможности различных портативных мониторов выявлять бессимптомную/малосимптомную ФП.

В проекте REHEARSE-AF [20] проводили скрининг ФП у людей в возрасте  $\geq 65$  лет без этой аритмии с показателем  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ , используя после рандомизации кардиомонитор AliveCor Kardia ( $n=501$ ) или стандартное ведение ( $n=500$ ). Кардиомонитор регистрировал электрокардиограмму путем прикладывания к нему двух пальцев правой и левой рук, передавал ее на iPod с поддержкой WiFi. Такая диагностическая процедура выполнялась 2 раза в неделю в течение 12 месяцев, дополнялась регистрацией электрокардиограммы при появлении симптомов с автоматической ее расшифровкой, консультацией физиолога и/или кардиолога. Первичная конечная точка — обнаружение ФП регистрировалась у 19 пациентов в группе применения кардиомонитора и 5 в группе стандартного ведения (ОР 3,9 при 95% ДИ от 1,4 до 10,4;  $p=0,007$ ). Зарегистрировано 6 против 10 инсультов/транзиторных ишемических атак/ системных эмболий при использовании кардиомонитора и в контрольной группе соответственно (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,22 до 1,69;  $p=0,34$ ). Примененное устройство для необременительной дистанционной интерпретации электрокардиограммы позволяет чаще выявлять ФП в амбулаторных условиях у пожилых людей с повышенным риском развития инсульта. Пациенты продемонстрировали высокую приверженность к проведению контроля электрокардиограммы — более двух третей из них выполняли его 2 раза в неделю по меньшей мере 75% времени участия в исследовании. Пожилые люди сообщали об уверенности в показаниях кардиомонитора и удовлетворенности его наличием. По мнению исследователей, если протестированная

программа наблюдения будет признана клинически и экономически оправданной, она найдет применение в целевой группе населения.

Представленные исследования демонстрируют существенный прогресс аритмологии в области диагностики и лечения ФП. После 15-летнего периода отказа от агрессивных усилий по поддержанию синусового ритма в пользу урежения желудочковых сокращений при сохраняющейся ФП, отмечается основывающийся на новых доказательствах оптимизм в отношении первой из двух этих стратегий

терапии. Получают дальнейшее развитие способы выявления ФП, кардиоверсии, предупреждения рецидива ФП, проведения образовательных программ. Совершенствование методик устранения ФП с помощью катетерной абляции и, вероятно, создания более эффективных и безопасных антиаритмических препаратов позволит улучшить качество жизни и прогноз быстро растущей популяции пациентов с данной аритмией.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37 (38): 2893–962.
- Morillo CA, Banerjee A, Perel P, et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14 (3): 195–203.
- Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension.* 2017;70 (5): 854–61.
- Batul SA, Gopinathannair R. Atrial Fibrillation in Heart Failure: a Therapeutic Challenge of Our Times. *Korean Circ J.* 2017;47 (5): 644–62.
- Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70 (16): 2022–35.
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017;136 (6): 583–96.
- Kanorsky SG, Skibitsky VV, Fedorov AV. Correction of Structural Changes of the Left Heart in Patients With Effective Preventive Treatment of Recurrent Attacks of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Kardiologiya.* 1998;38 (2): 37–42. Russian [Канорский СГ, Скибицкий ВВ, Федоров АВ. Динамика ремоделирования левых отделов сердца у больных, получивших эффективное противорецидивное лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Кардиология.* 1998;38 (2): 37–42].
- Kanorsky SG, Kruchinova OA, Zingilevsky KB. Advantages of Restoration and Maintenance of Sinus Rhythm in Middle Aged Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure. *Kardiologiya.* 2006;46 (9): 31–35. Russian [Канорский СГ, Кручинова ОА, Зингилевский КБ. Преимущества восстановления и поддержания синусового ритма у больных среднего возраста с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2006;46 (9): 31–35].
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35 (47): 3346–55.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2016;388 (10055): 1995–2003.
- Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J.* 2016;179:59–68.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40 (1): 235–40.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146 (12): 857–67.
- Xian Y, O'Brien EC, Liang L, et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;317 (10): 1057–67.
- Glauser TA, Barnes J, Nevins H, Cerenzia W. The Educational Needs of Clinicians Regarding Anticoagulation Therapy for Prevention of Thromboembolism and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Med Qual.* 2016;31 (1): 38–46.
- Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;390:1737–46.
- Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2017;38 (1): 20–26.
- Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm.* 2016;13 (7): 1418–24.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31 (8): 967–75.
- Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation.* 2017 Aug 28. [Epub ahead of print]

# Безопасность и эффективность комбинации ривароксабана и клопидогрела для лечения фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом

**Mohamed Abdelshafy Tabl**

Кафедра кардиологии Медицинского факультета Университета Бенхи, Египет.

## Автор

**Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl**, преподаватель кардиологии, Медицинский факультет, Университет Бенхи, провинция Аль-Кальюбия, Бенха, Египет.

## Резюме

### Введение

Правильное ведение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и острым коронарным синдромом (ОКС) является весьма трудоемким. Последние рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2014) подразумевают «тройную» терапию, которая включает в себя оральные антикоагулянты (ОАК), аспирин и клопидогрел в течение 1 или 6 месяцев, которая впоследствии титруется до двойной терапии в течение 6 или 11 месяцев. Эффективность и безопасность двойной терапии ривароксабаном и клопидогрелом в течение 12 месяцев в этом контексте является недостаточно изученной.

### Материалы и методы

Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование включило 100 пациентов с ФП и нестабильной стенокардией (НС)/ инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМ без подъема ST), получавших медикаментозное лечение либо подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). 50 пациентов получали ривароксабан в (20 мг) плюс клопидогрел (75 мг) один раз в день в течение 12 месяцев (Группа 1). Остальные 50 пациентов получали тройную, а впоследствии двойную терапию антагонистом витамина К (после подбора дозировки) в комбинации с клопидогрелом и аспирином, в соответствии с рекомендациями ЕОК в течение не более чем 12 месяцев (Группа 2). Первичным исходом считалось сочетание малых и больших кровотечений, не связанных с АКШ (шкала TIMI) в период до 12 месяцев с момента начала исследования. Вторичным исходом считались значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, тромбоз стента или инсульт).

## Результаты

Частота больших и малых кровотечений была ниже в Группе 1 (ривароксабан плюс клопидогрел), но статистически значимых отличий обнаружено не было (ОШ=0,73 [95% ДИ 0,73–1,4]; ЧБНЛ=12,5,  $p=0,58$ ). СОР частоты кровотечений в группе ривароксабана составила 25–27%. Составные частоты серьезных нежелательных явлений со стороны сердца и сосудов не имели значимых различий в обеих группах (36% vs 30%, ОШ=1,14 [95% ДИ=0,6–2,0];  $p=0,652$ ). Анализ подгрупп показал, что пациенты из Группы 1, перенесшие ЧКВ, имели сравнительно более низкую частоту нефатального ИМ и тромбоза стента по сравнению с Группой 2 (СОР=16%,  $p=0,63$ ).

## Выводы

Использование комбинации ривароксабана (20 мг перорально 1 раз в день) и клопидогрела (75 мг) в течение 12 месяцев у пациентов с ФП и НС, получавших медикаментозную терапию или перенесших ЧКВ, было безопасным и эффективным. Данный режим терапии обеспечивает лучшую комплаентность и дает преимущества пациентам, для которых переход с тройной терапии на двойную нежелателен.

## Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия, ривароксабан.

## Safety and efficacy of rivaroxaban plus clopidogrel in atrial fibrillation patients after acute coronary syndrome.

Tabl M.A.

Benha University, Benha, Qalyubia Governorate, Egypt

### Author

**Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl**, M.D., lecturer of cardiology, Medical Department, Benha University, Benha, Qalyubia Governorate, Egypt

### Abstract

#### Background

Proper antithrombotic management of patients with AF and ACS is challenging. The current ESC guidelines in 2014 recommend 'triple therapy' with OAC plus aspirin and clopidogrel for 1 or 6 months titrated to double therapy for 6 or 11 months. The effectiveness and safety of double therapy with rivaroxaban plus clopidogrel for 12 months are uncertain in such scenario.

#### Methods

Single-center non randomized prospective trial enrolled 100 participants with AF who had UA/NSTEMI treated either medically or underwent PCI. Fifty patients received rivaroxaban 20mg once daily plus clopidogrel (75mg) for 12 months (group:1). Another 50 patients received triple then double therapy of dose-adjusted vitamin K antagonist plus (clopidogrel and aspirin) according to ESC guidelines up to 12 months (group:2). The primary outcome was the combination of minor and major non CABG TIMI bleeding up to 12 months. The secondary outcomes were major adverse cardiovascular events (cardiac mortality, non fatal MI, stent thrombosis or stroke).

#### Results

Rates of both minor and major bleeding were lower in Group:1 (Rivaroxaban plus clopidogrel) but with no significant differences (OR=0,73 [95% CI=0,73to1,4]; NNT=12,5;  $P=0,58$ ). RRR of bleeding rates in the rivaroxaban group was (25 to 27%). The composite rates of MACCE showed no significant differences in both groups (36% vs 30%, OR=1,14 [95% CI=0,6to2,0];  $P=0,652$ ). In subgroup analysis, patients in group:1 who treated with PCI had lower rates of non fatal MI and definite stent thrombosis in comparison to group:2 (RRR=16%;  $P=0,63$ ).

#### Conclusion

Rivaroxaban (20mg OD) plus clopidogrel (75mg) for 12 months was safe and effective in participants with AF and UA who treated medically or PCI. We recommend this regimen over standard triple therapy with a dose-adjusted vitamin

*K antagonist. This regimen provide better adherence and advantage that patients do not need to switch from triple to dual therapy.*

## Keywords

*Atrial fibrillation; unstable angina; rivaroxaban.*

## Список сокращений

АВК	— антагонисты витамина К	НС	— нестабильная стенокардия
АКШ	— аорто-коронарное шунтирование	ОАК	— оральные антикоагулянты
ДАТ	— двойная антитромбоцитарная терапия	ОКС	— острый коронарный синдром
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ИМ	— инфаркт миокарда	ФП	— фибрилляция предсердий
НС	— нестабильная стенокардия	ЧКВ	— чрескожные коронарные вмешательства

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся формой наджелудочковых аритмий. Примерно 25% пациентов с ФП страдают ишемической болезнью сердца (ИБС). От 5 до 21% пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), страдают сопутствующей ФП [1]. В течение десятилетий оральные антикоагулянты (ОАК) эффективно использовались для снижения частоты осложнений, ассоциированных с такими состояниями, как ФП, протезирование сердечных клапанов или тромбоз глубоких вен. Аспирин и ингибиторы P2Y<sub>12</sub> (двойная антитромбоцитарная терапия, ДАТ) показали меньшую эффективность в профилактике инсульта, нежели ОАК. В то же время ОАК не столь эффективны, как ДАТ, после установки стента [2].

Комбинированная терапия ОАК и ДАТ (тройная терапия) кажется разумным вариантом профилактики инсульта и тромбоза стента, однако необходимо балансировать между ее преимуществами и высоким риском кровотечения [3]. В целом, кровотечения при тройной терапии случаются в 3,7 раз чаще, чем при монотерапии варфарином, и в 4 раза чаще, чем при монотерапии аспирином [4]. Риск кровотечения на ранней стадии тройной антиагрегантной терапии достигает 12% по сравнению с 3,7% в случае ДАТ [5].

Отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований, исследующих оптимальные режимы антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском, одновременным наличием ФП и нестабильной стенокардией (НС) привело к существованию в медицинской среде неоднозначных клинических рекомендаций [6]. В клинической практике стратегии лечения широко варьируют в зависимости от личного опыта лечащих врачей.

На решение о выборе лечения влияет предсказание риска кровотечения при комбинированной медикаментозной терапии. В целях безопасности очень важно решить, сколько антиагрегантных препаратов использовать и насколько интенсивным должно быть лечение пациентов [7].

## Материалы и методы

### Исследуемая когорта

Одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование проводилось в период с марта 2016 по май 2017 г. Критериями включения были ФП (предшествовавшая, персистирующая или длящаяся более 6 ч); решение терапевта о назначении ОАК; НС/ИМ без подъема ST и/или ЧКВ с проведением ДАТ в перспективе. Критериями исключения были ОКС, ЧКВ или аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе, абсолютные противопоказания к применению ОАК, наличие искусственных клапанов или ревматического митрального стеноза; прекращение приема ОАК во время наблюдения или же чередование приема антикоагулянтов непрямого действия и новых оральных антикоагулянтов (НОАК); любое кардиологическое или некардиологическое вмешательство/операция, требовавшая отмены ОАК во время периода наблюдения.

### Протокол исследования

Дизайн клинического исследования подразумевал изучение безопасности и не меньшей эффективности (non inferiority trial) и оценку риска кровотечений, не связанных с АКШ (шкала TIMI), при комбинированной терапии ривароксабаном (20 мг/день) и клопидогрелом (75 мг/день) по сравнению с приемом антагонистов витамина К в подобранной дозировке плюс ДАТ (тройная терапия). 100 пациентов с ФП были распределены по двум группам

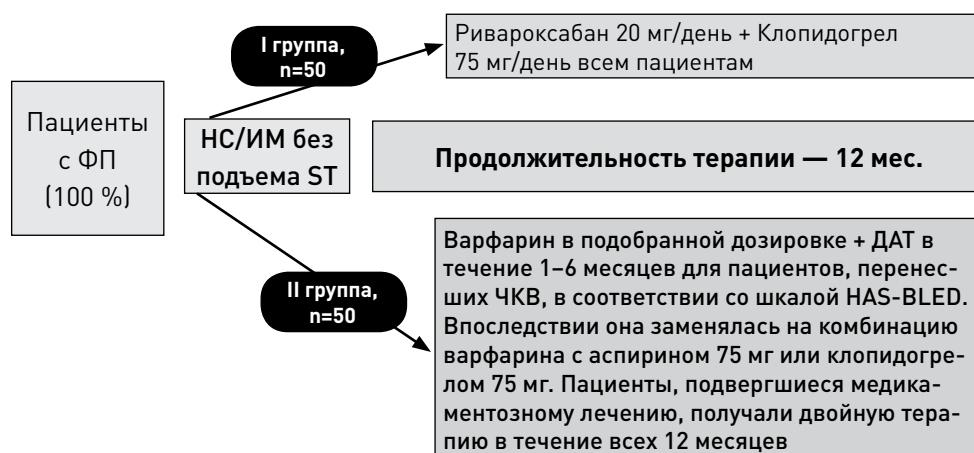


Рис. 1. Дизайн исследования

в зависимости от наличия недавно диагностированного приступа НС/ИМ без подъема ST.

Группа 1 (50 пациентов) получали ривароксабан (20 мг/день) в сочетании с клопидогрелом (75 мг) в течение 12 месяцев.

Группа 2 (50 пациентов) получала тройную терапию в течение 6 месяцев (варфарин плюс ДАТ), если до этого пациенты подвергались ЧКВ с установкой как минимум одного стента, в течение последующих 6 месяцев тройная терапия заменялась двойной (варфарин плюс аспирин 75 мг или клопидогрел 75 мг). Пациенты, перенесшие ЧКВ и относящиеся к группе высокого риска кровотечений (более 3 баллов по шкале HAS-BLED), получали тройную терапию в течение одного месяца, которая заменялась двойной в течение последующих 11 месяцев. Пациенты, подвергшиеся медикаментозному лечению, получали двойную терапию в течение 12 месяцев [8].

### Методы

Для всех пациентов: сбор анамнеза, физикальное исследование, ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография, лабораторные исследования сердечных тропонинов, сывороточного креатинина, функциональные пробы печени, общий анализ крови (ОАК), уровень гликированного гемоглобина в сыворотке (HbA1C), коагулограмма, включающая МНО, которые проводились, чтобы подтвердить диагноз хронической ФП и оценить риск кровотечения и инсульта.

Шкала CHA2DS2-VASc использовалась для оценки риска инсульта, к группе высокого риска относили мужчин с суммой баллов  $\geq 2$  и женщин с суммой баллов  $\geq 3$ . Мужчины с суммой баллов  $\geq 1$  и женщин

с суммарным баллом  $\geq 2$  рассматривались как группа риска от низкого до умеренного [9].

Шкала HAS-BLED использовалась для оценки риска кровотечения, для пациентов обеих групп риск считался низким, если суммарный балл был  $\leq 2$ , риск кровотечения считался высоким, если суммарный балл был  $\geq 3$  [10].

*Конечные точки исследования и определения:*

— Первичные конечные точки состояли из клинически значимых больших и малых кровотечений, не связанных с АКШ (шкала TIMI).

1. К большим кровотечениям относили любое внутричерепное кровоизлияние, либо любые клинически значимые симптомы кровотечения, ассоциированные со снижением концентрации гемоглобина на  $\geq 5$  г/дЛ или же абсолютным снижением гематокрита  $\geq 15\%$ , либо любое фатальное кровотечение (кровотечение, которое напрямую привело к смерти пациента в течение 7 дней).

2. К малым кровотечениям относили любое клинически значимое кровотечение, вследствие которого концентрация гемоглобина снижалась на 3–5 г/дЛ или же гематокрит уменьшался на  $\geq 10\%$  [11].

— Вторичные конечные точки включали значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (MACCE): сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), тромбоз стента по определению академического исследовательского консорциума (ARC) [12].

### Статистический анализ

Ассоциацию между выбранными параметрами и исследуемыми группами определяли при помощи критерия  $\chi^2$  и точного теста Фишера.

Таблица 1

**Демографическая, клиническая стратификация, стратификация риска, ангиографические характеристики и информация о вмешательстве на коронарных артериях в обеих группах**

	Группа 1 (N=50)	Группа 2 (N=50)	Z статистика	p
Возраст, медиана (годы)	66,3	66,9	0,1	0,8
Мужчины, количество (%)	27 (54%)	27 (54%)	0	1
СД, количество. (%)	20 (40%)	21 (42%)	0,1	0,89
АГ, количество (%)	29 (58%)	30 (60%)	0,1	0,91
Кровотечения в анамнезе	9 (18%)	5 (10%)	0,98	0,32
Инсульт в анамнезе	14 (28%)	15 (30%)	0,16	0,87
HAS-BLED $\geq$ 3	17 (34%)	14 (28%)	0,47	0,63
CHA2DS2-VASc $\geq$ 2 (м), $\geq$ 3 (ж)	31 (62%)	37 (74%)	0,38	0,7
Пациенты на медикаментозном лечении	18 (36%)	16 (32%)	0,29	0,7
Пациенты, перенесшие ЧКВ	32 (64%)	34 (68%)	0,19	0,8
Количество пациентов, которым был установлен 1 и более стентов с лекарственным покрытием нового поколения	24 (48%)	24 (48%)	0	1

Параметрический непарный Z-тест использовался для оценки различий непрерывных переменных между группами. Ассоциация между типом лечения и клиническими конечными точками выражалась как отношение шансов (ОШ), учитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ снижения относительного риска (COP) применялся для определения значимого снижения исходов кровотечения между двумя группами. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым (двухсторонний тест). Все анализы выполнялись при помощи программного обеспечения Stata 12 (StataCorp LP, College Station, Texas).

## Результаты

### Исследуемая когорта

Демографическая, клиническая стратификация, стратификация риска, ангиографические харак-

теристики и информация о вмешательстве на коронарных артериях представлена в табл. 1. Между группами не наблюдалось значимых различий по возрасту, полу, наличию сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), наличию кровотечений или инсульта/ТИА в анамнезе. Частота высокого риска по шкалам CHA2DS2-VASc или HAS-BLED была одинаковой в обеих группах ( $p=0,7$  и  $0,63$ ). (табл. 1).

### Частота больших и малых кровотечений по критериям TIMI, не связанных с АКШ.

Первичная конечная точка, сочетающая малые и большие кровотечения по TIMI, не связанные с АКШ, была зарегистрирована у 11 пациентов (22%) в группе ривароксабана (Группа 1) и 15 пациентов (30%) в Группе 2 с ОШ 0,73 (95% ДИ=0,73–1,4); ЧБНЛ=12,5,  $p=0,58$  (Табл. 2, Рис. 2).



Рис. 2. Частота кровотечений TIMI в обеих группах

Таблица 2

**Частота кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, в исследуемых группах и подгруппах с высоким базальным риском кровотечения**

Первичные конечные точки	Группа (N=50)	Группа 2 (N=50)	ОШ (95% ДИ)	СОР	ЧБНЛ	Значение Z-теста	P
Эпизоды кровотечений	11 (22%)	15 (30%)	0,73 (0,73–1,4)	-0,26	12,5	-0,911	0,5840
Большие кровотечения по TIMI	3 (6%)	4 (8%)	0,75 (0,76–3,18)	-0,25	50	-0,3919	0,696
Малые кровотечения по TIMI	8 (16%)	11 (22%)	0,7 (0,32–1,6)	-0,27	16,6	-0,764	0,447
	Баллы по HAS-BLED $\geq 3$ в Группе 1 (N=17)	Баллы по HAS-BLED $\geq 3$ в Группе 2 (N=14)	ОШ (95% ДИ)	СОР	ЧБНЛ	Значение Z теста	P
Эпизоды кровотечений	6 (22%)	9 (30%)	0,66 (0,28–1,55)	-0,26	7,66	-1,03	0,35
Большие кровотечения по TIMI	1 (6%)	3 (8%)	0,33 (0,03–2,7)	-0,25	8,2	-1,06	0,29
Малые кровотечения по TIMI	5 (16%)	6 (22%)	0,75 (0,27–2,1)	-0,27	13,7	-0,36	0,7

После корректировки для подгруппы пациентов с высоким базальным риском кровотечения (HAS-BLED $\geq 3$ ), риск кровотечения по-прежнему оставался ниже для группы ривароксабана (ОШ=0,66; [95% ДИ=0,56–0,76]; ЧБНЛ=7,6,  $p=0,28$ ). Снижение относительного риска (СОР) кровотечения в группе ривароксабана варьировала от 25 до 27% (табл. 2).

### **Вторичные конечные точки**

Вторичная конечная точка, состоящая из нефатального ИМ, тромбоза стента, инсульта/ТИА и сердечно-сосудистой смертности, была зарегистрирована у 18 пациентов (36%) в группе ривароксабана (Группа 1) и у 15 пациентов (30%) Группы 2 (ОШ 1,14 [95% ДИ=0,6–2,0];  $p=0,625$ ). (табл. 3).

Эти различия оставались незначительными для подгруппы пациентов с ФП и высоким базальным риском инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  для мужчин и  $\geq 3$  для женщин) [14/31 (36%) против 12/37 (30%); ОШ=1,2; [95% ДИ= 0,65–2,44];  $p=0,28$ ] (табл. 4). В подгруппе пациентов, перенесших стентирование после ИС/ИМ без подъема ST, частота тромбоза стента и нефатального ИМ была ниже для группы ривароксабана [6/32 (18,75%) против 8/34 (23,5%); СОР=16%;  $p=0,63$ ] (табл. 4).

### **Обсуждение**

В течение десятилетий антиагрегантная терапия эффективно использовалась для уменьшения частоты осложнений, ассоциированных с такими состояниями, как ФП, протезирование сердечных клапанов и тромбоз глубоких вен. Аспирин и клопидогрел (ДАТ) считаются стандартным лечением, предотвращающим тромбоз стента. Для профилак-

тики инсульта у пациентов с ФП и высоким риском ДАТ имеет меньшую эффективность по сравнению с ОАК. В то же время ОАК неэффективны в качестве монотерапии после имплантации стента [2]. Таким образом, комбинированная терапия ОАК и ДАТ (тройная терапия) кажется перспективным способом профилактики инсульта и тромбоза стента у пациентов высокого риска с сочетанием ФП и ИС, но в этом случае нужно учитывать возрастающий риск кровотечений [3]. В целом, было выявлено, что кровотечения происходят в 3,7 раз чаще при тройной терапии, чем при монотерапии варфарином, и в 4 раза чаще, чем при монотерапии аспирином [4]. Аналогично, добавление варфарина к ДАТ увеличивает относительный риск кровотечения до 2,2 раз, а риск кровотечения на ранней стадии тройной антиагрегантной терапии достигает 12% по сравнению с 3,7% в случае ДАТ [5].

Отсутствие крупных рандомизированных контрольных исследований в этой области привело к существованию различных клинических рекомендаций в медицинской среде. Рекомендации Европейского общества кардиологов (2014 г) считают необходимым назначать пациентам с сочетанием ФП и ИС тройную терапию в течение одного-шести месяцев в зависимости от риска кровотечения. Пациенты, перенесшие медикаментозное лечение, должны получать двойную терапию варфарином и клопидогрелом/аспирином в течение 12 месяцев [13, 14]. Рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (АКК/ААС) и другие международные рекомендации различаются! В клинической практике стратегии терапевтов широко варьируют в зави-

Таблица 3

**Вторичные конечные точки в исследуемых группах**

Вторичные конечные точки	Группа 1 (N=50)	Group 2 (N=50)	ОШ (95% ДИ)	Значение Z теста	P
Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАССЕ)	18 (36%)	15 (30%)	1,14 [0,62–2,0]	0,45	0,652
Сердечно-сосудистая смертность	4 (8%)	3 (6%)	1,3 [0,3–5,5]	0,361	0,696
Нефатальный ИМ	3 (6%)	2 (4%)	1,43 [0,2–8,4]	0,458	0,65
Инсульт/ТИА	5 (10%)	5 (10%)	1 [0,9–1,1]	0	1
Тромбоз стента	4 (8%)	3 (6%)	1,3 [0,3–5,5]	0,39	0,696

Таблица 4

**Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАССЕ) в подгруппах с высоким риском инсульта и коронарные события в подгруппах пациентов из обеих групп, перенесших ЧКВ**

	Баллы по CHA2DS2-VASc $\geq 2$ для мужчин и $\geq 3$ для женщин в Группе 1 (N=31/50)	Баллы по CHA2DS2-VASc $\geq 2$ для мужчин и $\geq 3$ для женщин в группе 2 (N=37/50)	ОШ (95% CI)	Значение Z теста	p
Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАССЕ)	14/31 (36%)	12/37 (30%)	1,2 [0,65–2,44]	1,07	0,28
Сердечно-сосудистая смертность	4/31 (8%)	3/37 (6%)	1,3 [1,4–1,2]	0,64	0,51
Нефатальный ИМ	3/31 (9,7%)	2/37 (4%)	1,5 [1,6–1,4]	0,67	0,5
Инсульт/ТИА	3/31 (9,7%)	3/37 (8%)	1 [0,9–1,1]	0,22	0,88
Тромбоз стента	4/31 (8%)	4/37 (10%)	1,3 [1,41,2]	0,26	0,78
	Пациенты Группы 1, перенесшие ЧКВ (N=32/50)	Пациенты Группы 2, перенесшие ЧКВ (N=34/50)	СОР	Значение Z теста	p
Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАСЕ)	6/32 (18,75%)	8/34 (23,5%)	16%	-0,47	0,638
Сердечно-сосудистая смертность	2/32 (6,25%)	2/34 (5,8%)	17%	0,062	0,952
Нефатальный ИМ	4/32 (12,5%)	6/34 (17,6%)	16%	-0,526	0,56

симости от их личного опыта! На решение влияет прогнозируемый риск кровотечения при комбинированной фармакотерапии [15].

Мета-анализ крупных рандомизированных исследований (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF), который включал 42411 пациентов, показал, что НОАК значительно снижали риск инсульта или системных эмболий на 19% по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) и ассоциировались с меньшей частотой внутричерепных кровоизлияний и геморрагического инсульта. В то же время лишь немногие рандомизированные исследования оценивали тройную терапию, включавшую ривароксабан и ДАТ, у пациентов с ОКС [16].

**Один ингибитор P2Y12 или ДАТ у пациентов с ФП после ОКС и/или перенесших ЧКВ**

Возможность исключить аспирин из терапевтического режима и использовать только (Н) ОАК и один ингибитор P2Y12 с целью уменьшить риск кровотечения при комбинированной антитромбоцитарной терапии была впервые изучена в исследовании WOEST, которое показало, что комбинация варфа-

рина и клопидогрела снижала риск кровотечения и была эффективнее по сравнению с тройной терапией. В самом последнем исследовании PIONEER AF PCI ривароксабан в сниженной дозе (15 мг) один раз в день в сочетании с одним P2Y12 ингибитором (клопидогрел) снижала частоту больших и малых кровотечений по TIMI (отношение рисков (ОР) 16,8%) по сравнению с тройной терапией, включавшей варфарин и ДАТ [17].

Так же, как и исследования WOEST & PIONEER AF PCI, данное исследование показало сниженную частоту больших и малых кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, в группе, получавшей ривароксабан (20 мг один раз в день) плюс клопидогрел (ОШ=0,73, ЧБНВ=7,6, p=0,28) с СОР частоты кровотечений, которое варьировало от 25 до 27% (табл. 2).

**Пониженная и полная доза НОАК**

Эффективность и безопасность оптимально уменьшенной дозы НОАК у пациентов с ФП и ОКС или перенесших ЧКВ оценивалась всего лишь в нескольких исследованиях [18]. В исследовании PIONEER AF PCI сниженная доза ривароксабана была вклю-

чена в две ветви исследования: 15 мг/один раз в день плюс клопидогрел или 2,5 мг/два раза в день плюс ДАТ. Частота малых и больших кровотечений по TIMI была ниже в первой ветви (16,8% ОР) по сравнению с 26,7% для ветви исследования, включавшей варфарин. Риск MACCE с учетом инсульта не различался между тремя ветвями исследования [17]. Ривароксабан в дозе 2,5 мг/2 раза в день одобрен в Европе для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов после ОКС, но в то же время он не исследовался с целью предотвращения инсульта у пациентов с ФП [19]. Касательно снижения риска инсульта у пациентов с ФП, наше исследование продемонстрировало не меньшую эффективность ривароксабана (20 мг/1 раз в день) и клопидогрела по сравнению с тройной терапией с подобранной дозой АВК (10% в обеих группах) (табл. 3). Эта закономерность оставалась верной и для подгруппы пациентов с ФП и высоким базальным риском инсульта (CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  для мужчин и  $\geq 3$  для женщин) [36% против 30%; ОШ=1,2; р=0,28] (табл. 4).

#### **Актуальность настоящего исследования**

Актуальность настоящего исследования заключается в том, что ривароксабан в полной дозе (20 мг) в сочетании с клопидогрелом эффективно снижал риск инсульта и тромбоза стента и был абсолютно безопасен с точки зрения уменьшения частоты больших и малых кровотечений по сравнению с тройной терапией, включающей варфарин, с COP=25–27% (Табл. 2 и 3).

#### **Активные исследования, сравнивающие использование НОАК и варфарина у пациентов с ФП и ОКС, или перенесших ЧКВ**

Активное рандомизированное исследование 3b фазы RE-DUAL PCI сравнивает двойную терапию дабигатраном (150 мг или 110 мг два раза в день) с тройной терапией, включающей варфарин, у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ со стентированием (по причине изолированного стеноза или ОКС) [20].

Активное рандомизированное исследование 4 фазы AUGUSTUS оценивает двойную терапию, включающую апиксабан, против варфарина у пациентов с ФП и ОКС и/или перенесших ЧКВ [21].

#### **Ограничения исследования**

На статистическую обработку результатов исследования мог оказать влияние относительно небольшой размер выборки.

#### **Заключение**

Терапевтический режим, подразумевающий назначение ривароксабана 1 раз в день в сочетании с единственным ингибитором P2Y12, был ассоциирован с лучшей безопасностью по сравнению со стандартной тройной терапией, включающей АВК, у пациентов с ФП, НС и/или перенесших ЧКВ. Более того, простой режим дозирования ривароксабана (20 мг/день) может быть ассоциирован с лучшей приверженностью лечению и может давать практические преимущества, потому что пациентам не нужно переходить с тройной терапии на двойную. С учетом безопасности и практического использования, одна полная доза ривароксабана (20 мг) в сочетании с антиагрегантной терапией одним препаратом (клопидогрел) может стать стратегией выбора, если будет одобрена.

#### **Благодарность**

Автор благодарит всех сотрудников кардиологического отделения клиники университета Бенхи.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

#### **Литература**

1. Rubboli A. Antithrombotic management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *World J Cardiol.* 2010. 2 (3). 64–67.
2. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2006 vol. 367. no. 9526. 1903–1912.
3. Faxon D. P., Eikelboom J. W., Berger P, Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circulation.* 2011. vol. 4. no. 5. 522–534.
4. Hansen M. L., Sørensen R., Clausen M. T., Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine.* 2010. vol. 170. no. 16. 1433–1441.
5. Paikin J. S., Wright D. S., Crowther M. A., Mehta S. R., Eikelboom J. W. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation.* 2010. vol. 121. no. 18. 2067–2070.
6. Sørensen R., Hansen M. L., Abildstrom S. Z., Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different com-

- binations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *The Lancet* 2009. vol. 374. no. 9706. 1967–1974.
7. Wang T. Y., Robinson L. A., Ou F.-S., Roe M.T., Ohman E.M., Gibler E.M. et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *American Heart Journal*. 2008. vol. 155. no. 2. 361–368.
  8. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al: Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), EurHeart J. 2014; 35: 3155–3179.
  9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al.; the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010; 12:1360–1420.
  10. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC & Singh S.: Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350. 1579–85.
  11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J; et al. «Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium.» *Circulation*. 2011. 123 (23): 2736–47.
  12. Lemesle G, Labriolle A, Waksman R, Pichard A, Bonello L, Delhaya C et al: Stent thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2008. Volume 101. Issues 11–12. 769–777.
  13. Zhao H.J., Zheng ZT., Wang ZH., Li SH1, Zhang Y1, Zhong M2. et al. Triple therapy» rather than «triple threat»: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*. 2011. vol. 139. no. 2. 260–270.
  14. V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006. vol. 114. no. 7. 257–354.
  15. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou Roe F.S., Ohman M.T., Gibler E.M., Smith Jr S.C, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *American Heart Journal* 2008. vol. 155. no. 2. 361–368.
  16. Jessica Mega, Edward T. Carreras. Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology*. 2012. no. 1. 547–552.
  17. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, et al: An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention: PIONEER AF-PCI. *N Engl J Med*. 2016. 34–38.
  18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M., Antz M., Diener HC, Hacke W., Oldgren J., et al. «Updated EHRA practical guide for use of the non-VKA oral anticoagulants». *Europace*, 2015; 17 (10): 1467–507.
  19. Keith AA Fox: Results of the PIONEER AF-PCI Trial: A Venous & Arterial Thrombosis Resource for Healthcare Professionals. [www.thrombosisadviser.com](http://www.thrombosisadviser.com). Last updated: 2017-04-11.
  20. Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, Ellis SG, Kimura T, Lip GY, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. *Clin Cardiol*. 2016 Oct; 39 (10): 555–564.
  21. João M, Raffaele DC. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Clinical Perspective on Trials of the Novel Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30: 201–214.

# Оценка влияния пола и возраста у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и отягощенной коморбидной патологией

**Лузина Т.В.\*, Урванцева И.А., Ефимова Л.П., Алмазова Е.Г.**

БУ Окружной кардиологический диспансер «Центр Диагностики и Сердечно-Сосудистой Хирургии»,  
Сургут, ХМАО — Югра, Россия.

## Авторы

**Лузина Татьяна Владимировна**, аспирант, врач-невролог, БУ Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

**Урванцева Ирина Александровна**, заведующая кафедрой кардиологии Медицинского института, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», главный врач БУ Окружной кардиологический диспансер «Центр Диагностики и Сердечно-Сосудистой Хирургии», Сургут, Россия.

**Ефимова Лариса Петровна**, к.м.н., доцент кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия.

**Алмазова Елена Геннадьевна**, старший преподаватель кафедры Информационно-Вычислительных Технологий, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

## Резюме

### Цель

*Оценить особенности клинико-anamnestических данных пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и неврологической симптоматикой, с учетом наличия отягощенной коморбидности.*

### Материалы и методы

*На амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи регистрировались все случаи атеросклероза БЦА с различными неврологическими проявлениями за период с января по декабрь 2012 г. В группе пациентов, находящихся на диспансерном ангионеврологическом наблюдении, отобрано 100 случаев атеросклеротического поражения БЦА с неврологической симптоматикой и отягощенной коморбидностью. Пациенты были распределены по возрасту, согласно классификации ВОЗ и МОН.*

### Результаты

*В ходе исследования было установлено, что в подгруппе пациентов среднего возраста гипертоническую болезнь имеют 50% мужчин и 100% женщин, тогда как сахарный диабет был обнаружен у всех муж-*

чин. Заболевания щитовидной железы имели только 33% женщин этой подгруппы. В подгруппе позднего взрослого возраста 62% мужчин и 31% женщин страдали ИБС. Сахарный диабет встречается у 24% мужчин и 14% женщин, а заболевания щитовидной железы — у 41% женщин и у 8% мужчин, соответственно. Ревматологические заболевания имели 24% пациентов-женщин и 8% пациентов-мужчин. В подгруппе пожилого возраста ИБС имеют 77% женщин и 43% мужчин, сахарный диабет наблюдается у 46% женщин и 21% мужчин, заболевания щитовидной железы у 23% женщин и у 7% мужчин. Ревматологические заболевания зафиксированы у 31% женщин и 7% мужчин. При анализе структуры коморбидности — на первом месте стоит мультифокальный атеросклероз. На втором — гипертоническая болезнь и ИБС — на третьем, причем у мужчин данное заболевание встречается чаще.

### Заключение

По результатам исследования выявлены достоверные гендерные различия во встречаемости заболеваний щитовидной железы, ревматологических заболеваниях, и нарушении пуринового обмена. При анализе структуры коморбидности при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов — выявлено преобладание сосудистой коморбидности во всех исследуемых группах.

### Ключевые слова

Брахиоцефальные артерии, атеросклеротическое поражение, коморбидность.

## The effects of age, gender and concomitant diseases on patients with atherosclerotic lesions of brachiocephalic vessels

Luzina T.V., Urvantseva I.A., Efimova L.P., Almazova E.G.

Regional cardiological hospital «Center of diagnostics and cardiovascular surgery», Surgut, Khanty-Mansi autonomous okrug-Ugra, Russia

### Authors

**Tatyana V. Luzina**, M.D., Ph.D. student, Regional cardiological hospital «Center of diagnostics and cardiovascular surgery», Surgut, Russia.

**Irina A. Urvantseva**, M.D., head of the Department of cardiology, School of medicine, Surgut State University, head of the regional cardiological hospital «Center of diagnostics and cardiovascular surgery», Surgut, Russia.

**Larisa P. Efimova**, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of cardiology, School of medicine, Surgut State University, Surgut, Russia.

**Elena G. Almazova**, senior lecturer of the Department of informatics and computational technologies, Surgut State University, Surgut, Russia.

### Summary

#### Objective

To estimate clinical manifestations and history of patients with atherosclerotic lesions of brachiocephalic vessels, neurological symptoms, and concomitant diseases.

#### Materials and methods

We registered all cases of atherosclerosis of brachiocephalic arteries in patient with neurological manifestations followed up in the outpatient diagnostic center of the regional hospital. We selected 100 cases of brachiocephalic arteries' atherosclerosis combined with neurological symptoms and comorbid pathologies from the patients undergoing neurological follow-up. Patients were divided into age groups according with the WHO and ILO classifications.

#### Results

It has been shown that 50% of males and 100% of females in the middle age group have arterial hypertension (AH), in this age group there were no female cases of diabetes mellitus (DM) and all male patients had DM. Only 33% of middle-aged women had thyroid diseases. 62% of men and 31% of women of the advanced middle age group had coronary heart disease (CHD). DM was present in 24% of advanced middle age males and 14% of advanced middle age females.

*In this age group 41 % of women and 8 % of men had thyroid diseases. 77 % of elderly women and 43 % of elderly men had CHD. DM was present in 46 % of elderly women and 21 % of elderly man, whereas thyroid diseases were found in 23 % of women and 7 % of men of elderly age. Rheumatic diseases were found in 31 % of women and 7 % of men. Multifocal atherosclerosis takes the leading position between observed concomitant diseases, and it is followed by AH and CHD at the second and third positions, respectively. CHD is more frequent in men.*

## Conclusion

*Results of this study revealed significant gender differences and different prevalence of thyroid diseases, rheumatic diseases, and purine metabolism abnormalities. Analysis of comorbid structure in atherosclerosis of brachiocephalic arteries revealed prevalence of concomitant cardiovascular diseases in all age groups.*

## Key words

*Brachiocephalic arteries, atherosclerotic lesions, comorbidity.*

## Список сокращений

БЦА — брахиоцефальные артерии  
ГБ — гипертоническая болезнь  
ИБС — ишемическая болезнь сердца

НРС — нарушение ритма сердца  
ППС — приобретенные пороки сердца  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

## Введение

Проблемы современного времени, такие как старение населения, урбанизация, глобальное изменение образа жизни и социальная напряженность приводят к увеличению бремени хронических неинфекционных заболеваний [1].

Эффективность лечения острых ситуаций заметно улучшилась, наряду с этим отмечается увеличение числа больных с хронической патологией, в частности сочетанием двух и более соматических заболеваний. В то же время, клиническая медицина развивается по пути все большей специализации, что создает дополнительные трудности в лечении больных с коморбидностью. Сегодня все больше говорят о командном подходе, но для эффективной работы команды ее члены должны хорошо понимать друг друга и знать общие подходы к лечению таких больных.

В общей же структуре смертности населения РФ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 56 %, среди которых около 85 % связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [2]. В последние десятилетия смертность от ССЗ в РФ снижается (на 23 %), а ожидаемая продолжительность жизни увеличивается, составляя у мужчин — 64 года, у женщин — 75,6 лет. Это приводит к старению населения и, естественно, к увеличению частоты нескольких заболеваний у одного человека [3]. Особое значение приобретает в современной медицине проблема коморбидности заболеваний, связанных с атеросклерозом. Согласно современным представле-

ниям, атеросклероз является системным заболеванием, локализация которого может затрагивать различные сосудистые бассейны, а именно сосуды сердца, головного мозга, шеи, почек, а также периферические артерии [4]. По данным исследования CAPRIE, в котором проанализированы результаты обследования более 19 тыс. пациентов, мульти-сосудистое поражение регистрировали более чем у 26,3 % пациентов, то есть так же часто, как и одно-сосудистое [5]. Крайне важно то, что атеросклероз является причиной около трети всех инсультов. Атеросклероз сосудов дуги аорты, особенно бифуркации общей сонной артерии, является главной причиной протекающих ишемических инсультов, составляя примерно 20 % всех инсультов [6].

Согласно литературным данным, в основе коморбидности соматических заболеваний лежит наличие у одного и того же пациента общих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Среди них наибольшее значение имеют артериальная гипертония, нарушения липидного обмена, кардиометаболические нарушения, курение, и хронический стресс [7–10].

Совершенствование диагностики коморбидной патологии при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов может способствовать повышению эффективности лечения и профилактики, что определило актуальность планируемого исследования.

## Цель исследования

Оценить особенности клинико-anamnestических данных пациентов с атеросклеротическим пора-

жением брахиоцефальных сосудов и неврологической симптоматикой с учетом наличия отягощенной коморбидности.

## Материалы и методы

На амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи регистрировались все случаи атеросклероза БЦА с различными неврологическими проявлениями за период с января 2010 г. по декабрь 2012 г. В группе пациентов, находящихся на диспансерном ангионеврологическом наблюдении отобрано 100 случаев атеросклеротического поражения БЦА с неврологической симптоматикой и отягощенной коморбидностью. Пациенты были разделены на подгруппы соответственно возрасту, согласно классификации ВОЗ и MOT [11]. В I подгруппу включены 5 больных в возрасте от 36 до 45 лет, средним возрастом 36–45 лет, муж./жен. 2/3, II подгруппа — 66 больных в возрасте от 46 до 60 лет, муж./жен. 37/29, III подгруппа — 27 больных в возрасте от 61 до 74 лет, муж./жен. 14/13.

*Критерии включения в исследование:*

- 1) возраст 18–75 лет;
- 2) наличие атеросклероза брахиоцефальных сосудов;
- 3) наличие коморбидности соматических заболеваний;
- 4) согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:*

- 1) острая декомпенсация хронических заболеваний;
- 2) острые сосудистые эпизоды;
- 3) отказ от наблюдения.

Помимо сбора анамнестических данных и объективного осмотра проводились общеклинический и биохимическое исследование крови. Для проведения биохимического исследования крови отбор анализов осуществлялся утром натощак. Образцы крови объемом 10 мл после экспозиции в течение 15 мин подвергали центрифугированию при 3000 об<sup>-1</sup> для отделения сыворотки и проведения исследований на биохимическом автоанализаторе SysmexXT 4000 Япония. Определялись концентрации мочевины, креатинина, СРБ, а также показатели липидного спектра (аппарат Cobas 501). Уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) — измерялись с помощью метода иммунотурбометрического теста по конечной точке.

Для оценки степени атеросклеротического поражения БЦА всем пациентам проводилось ультра-

звуковое исследование с помощью системы УЗИ Logis C6 CE США.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических (M) значений и стандартного отклонения средней (SD). Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

## Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст общей группы, мужчин и женщин составил  $57 \pm 7$  лет. Большая часть пациентов находится в возрастном интервале от 50 до 64 лет. Достоверных половых отличий в разных возрастных группах не выявлено (табл. 1).

В подгруппе среднего взрослого возраста 100% пациентов имеют мультифокальный атеросклероз, 80% — гипертоническую болезнь, 60% — различного рода нарушения ритма сердца, сахарный диабет наблюдается у 40% пациентов, ИБС и заболевания щитовидной железы по 20% соответственно. В этой подгруппе не встречались ППС, ревматологические, системные заболевания, нарушение пуринового обмена.

В подгруппе позднего взрослого возраста 94% пациентов имеют в анамнезе мультифокальный атеросклероз, 89% — гипертоническую болезнь, 48% — ИБС, заболевания щитовидной железы наблюдаются у 23% пациентов, а сахарный диабет в 21% случаев.

В подгруппе пожилой возраст 96% пациентов страдают гипертонической болезнью, 93% имеют в анамнезе мультифокальный атеросклероз, 33% — сахарный диабет, 30% страдают нарушением ритма сердца. Ревматологические заболевания наблюдаются у 19% пациентов, заболевания щитовидной железы выявлены у 15% пациентов, ППС — у 7% пациентов, ИБС — у 5% пациентов, нарушение пуринового обмена и системные заболевания не зафиксированы. Достоверных различий по полу в группах не выявлено.

В подгруппе средний взрослый возраст гипертоническую болезнь имеют 50% мужчин и 100%

Таблица 1

**Характеристика пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и отягощенной коморбидностью**

Возрастные группы (под-группы)	Нозологическая форма заболевания	Всего, n=100		Мужчины, n=55		Женщины, n=45		Достоверность различий (м/ж), p
		абс	%	абс	%	абс	%	
n=5 средний взрослый возраст 36–45 лет	НРС	3	60	1	50	2	67	0,81
	ГБ	4	80	1	50	3	100	0,54
	ИБС	1	20	0	0	1	33	0,41
	Мультифокальный атеросклероз	5	100	2	100	3	100	1
	ППС	0	0	0	0	0	0	
	Сахарный диабет, 2 тип	2	40	2	100	0	0	0,083
	Заболевания щит. железы	1	20	0	0	1	33	0,35
	Ревматологические заболевания	0	0	0	0	0	0	
	Нарушения пуринового обмена	0	0	0	0	0	0	
	Системные заболевания	0	0	0	0	0	0	
n=66 поздний взрослый возраст 46–60 лет	НРС	14	21	6	16	8	28	0,31
	ГБ	59	89	33	89	26	90	0,99
	ИБС	32	48	23	62	9	31	0,07
	Мультифокальный атеросклероз	62	94	35	95	27	93	0,95
	ППС	2	3	1	3	1	3	0,86
	Сахарный диабет, 2 тип	13	20	9	24	4	14	0,33
	Заболевания щит. железы	15	23	3	8	12	41	0,005
	Ревматологические заболевания	10	15	3	8	7	24	0,09
	Нарушения пуринового обмена	3	5	0	0	3	10	0,050
	Системные заболевания	1	2	0	0	1	3	0,25
n=21 пожилой возраст 61–74 лет	НРС	8	30	5	36	3	23	0,54
	ГБ	26	96	13	93	13	100	0,85
	ИБС	16	5	6	43	10	77	0,25
	Мультифокальный атеросклероз	25	93	13	93	12	92	0,99
	ППС	2	7	1	7	1	8	0,95
	Сахарный диабет, 2 тип	9	33	3	21	6	46	0,26
	Заболевания щит. железы	4	15	1	7	3	23	0,28
	Ревматологические заболевания	5	19	1	7	4	31	0,15
	Нарушения пуринового обмена	0	0	0	0	0	0	
	Системные заболевания	0	0	0	0	0	0	

женщин, сахарный диабет у женщин этой подгруппы не встречается, но наблюдается у 100% мужчин. Заболевания щитовидной железы имеются у 33% женщин этой подгруппы, и что не наблюдаются у мужчин (рис. 1).

В подгруппе поздний взрослый возраст 62% мужчин и 31% женщин имеют в анамнезе ИБС. Сахарный диабет встречается у 24% мужчин и 14% женщин. Заболевания щитовидной железы наблюдаются у 41% женщин и у 8% мужчин.

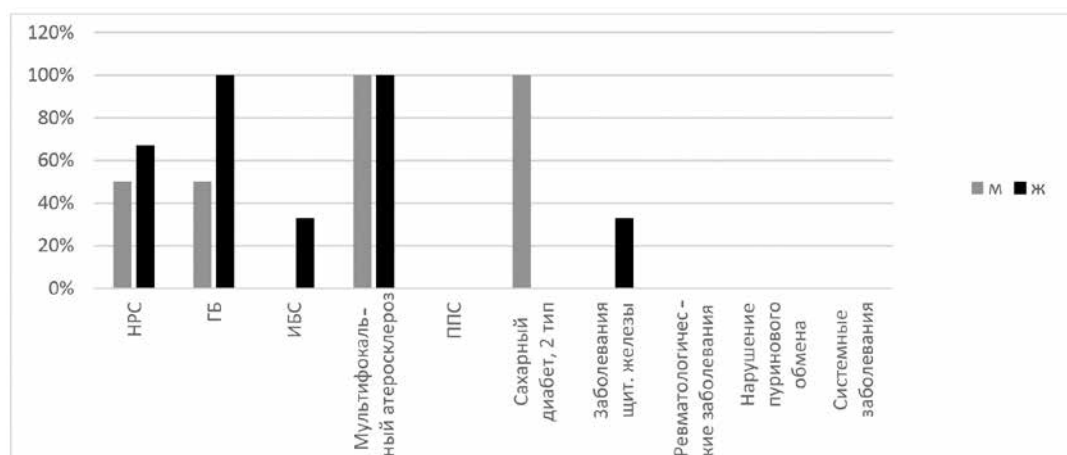


Рис. 1. Гендерные особенности распределения коморбидности в группе «средний взрослый возраст»

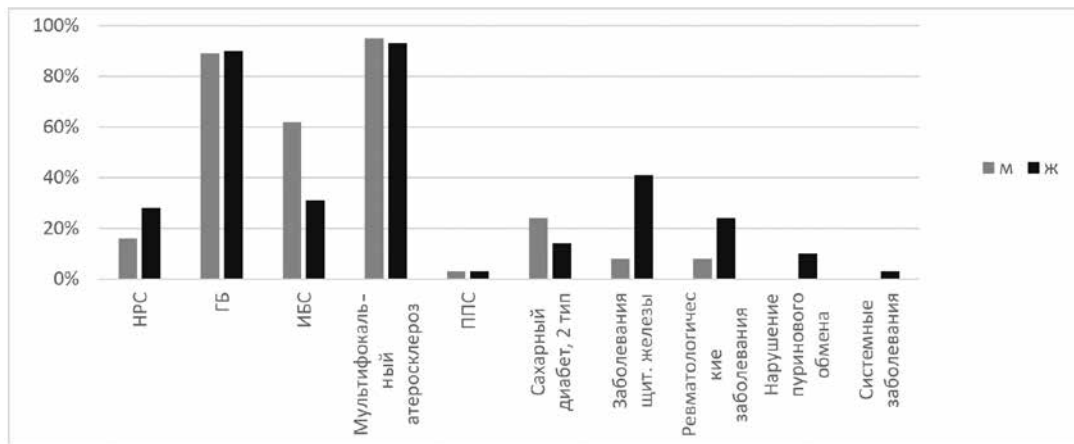


Рис. 2. Гендерные особенности распределения коморбидности в группе «поздний взрослый возраст»

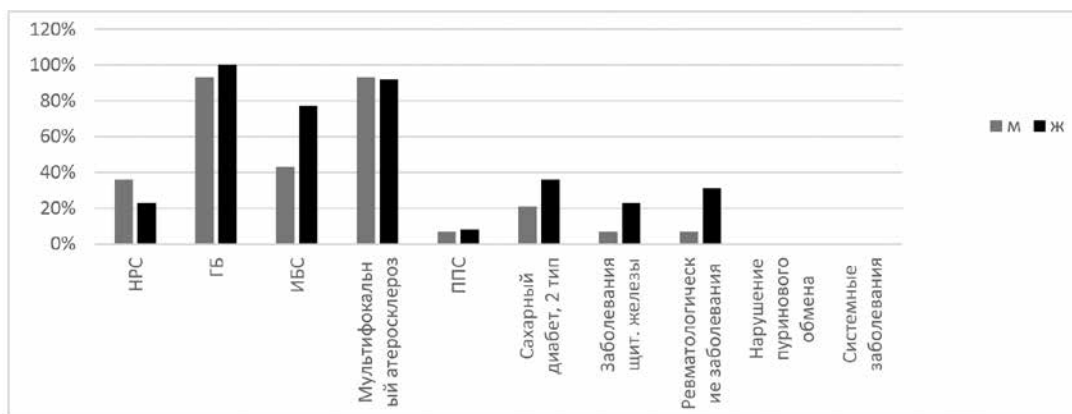


Рис. 3. Гендерные особенности распределения коморбидности в группе «пожилой возраст».

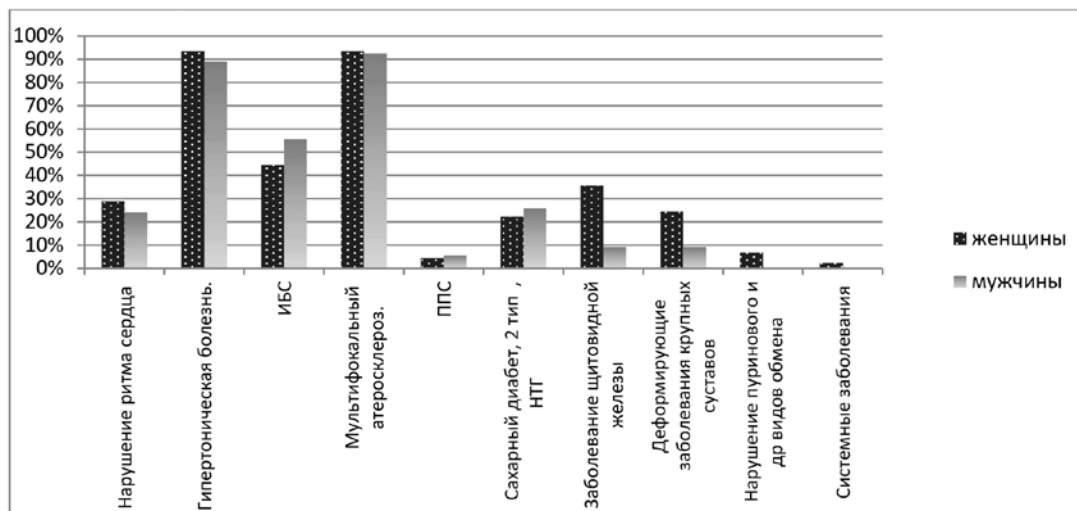


Рис. 4. Гендерная структура коморбидности общей группы

Ревматологические заболевания имеют 24 % пациентов-женщин, 8 % пациентов-мужчин (рис. 2).

В подгруппе пожилой возраст ИБС имеют 77 % женщин и 43 % мужчин, сахарный диабет наблюдается у 46 % женщин и 21 % мужчин, заболевания щитовидной железы у 23 % женщин и 7 % у мужчин.

Ревматологические заболевания зафиксированы у 31 % женщин и 7 % мужчин (рис. 3).

При анализе структуры коморбидности (рис. 4) при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов — на первом месте в структуре заболеваний стоит мультифокальный атеросклероз. На втором месте

гипертоническая болезнь. На третьем месте ИБС, причем у мужчин данное заболевание встречается чаще, чем у женщин. На четвертом месте заболевания щитовидной железы у женщин и сахарный диабет у мужчин. На пятом месте нарушение ритма сердца. На шестом месте у женщин деформирующие заболевания крупных суставов. В группе мужчин шестое и седьмое место делят деформирующие заболевания крупных суставов и заболевания щитовидной железы. На седьмом месте у женщин сахарный диабет. На восьмом месте в группе женщин нарушение пуринового и других видов обмена. У мужчин на восьмом месте ППС.

В целом, по данным зарубежной литературы распространенность коморбидности составляет от 21 до 98 %. Была определена корреляционная связь между частотой коморбидной патологии и возраста. У больных молодого возраста (18–44 лет) частота коморбидности составляет 69 %, увеличивается до 93 % среди лиц средних лет (45–64 лет) и достигает 98 % — у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) [12]. Исследования последних лет показали, что в возрастной структуре пациентов с острым ИМ стали преобладать больные пожилого и старческого возраста, что способствует более тяжёлому состоянию такого рода пациентов. В популяционном исследовании Ю.Ю. Шамуровой и соавт. полипатии зарегистрированы у 68,8 % мужчин и у 80,3 % женщин. Распространённость у женщин коморбидной патологии несколько чаще, по сравнению с мужчинами, — 82 и 72 % соответственно [13]. Исследование СТЕРХ показало, что более

чем у 70 % пациентов, обращающихся к кардиологу, имеется сочетание 2 сердечно-сосудистых заболеваний и более. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) зарегистрировано у 35,3 %, сочетание ИБС, АГ и любой другой нозологической формы из класса болезни системы кровообращения (БСК) — у 23,3 % пациентов. Наиболее частыми сопутствующими БСК заболеваниями являются сахарный диабет (19,1 % случаев) и хроническая обструктивная болезнь легких (10,4 %) [14].

Известно, что с ростом продолжительности жизни увеличивается число пациентов, страдающих несколькими хроническими заболеваниями. Пожилой возраст ассоциируется не только с более тяжелым течением острого периода заболевания, но и с менее благоприятным постгоспитальным прогнозом [15].

### Заключение

В ходе исследования выявлены достоверные гендерные различия между пациентами с патологией щитовидной железы, ревматологических заболеваниях и нарушении пуринового обмена. При анализе структуры коморбидности при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов — выявлено преобладание сосудистой коморбидности во всех исследуемых группах. Многофакторная профилактика, направленная на коррекцию общих причин сосудистой коморбидности, может снизить сердечно-сосудистых катастроф, в целом.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Литература

1. Rumjantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. et al. Theory and practice of treatment of patients with vascular comorbidity. Clinical Guideline. Moscow-Spb.: International Publishing Group «Medical Book»; 2013, 360 p. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое Руководство. М.-СПб.: Международная издательская группа «Медицинская книга»; 2013, 360 с.).
2. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A. et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. Cardiovascular therapy and prevention. 2012; 11 (3): 82–6. Russian (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11 (3): 82–6).
3. GavriloVA N.E., Metelskaya V.A., Yarovaya E.B., Boytsov S.A. Carotid artery duplex scan in diagnosing coronary atherosclerosis and assessing its severity. Russian cardiology journal. 2014; 4 (108): 108–12. Russian (Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его выраженности. Российский Кардиологический Журнал 2014; 4 (108): 108–12).
4. Nikolsky E. Peripheral arterial occlusive disease in patients with coronary artery disease compromises the recovery and postoperative quality of life of patients who undergo myocardial revascularization. Am J Cardiol 2004; 93: 153–69.
5. Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights

- from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4;63 (8): 769–77.
6. Rumjantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. et al. Cardiovascular pathology in acute stroke (issues of prevalence, prevention and treatment). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014; 13 (4): 47–53. Russian (Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Сирина Е.В. и др. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014; 13 (4): 47–53).
  7. Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and COPD. Recommendations of Russian medical society of arterial hypertension and Russian respiratory society. *Systemic hypertension*. 2013; 10 (1): 5–34. Russian (Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества. *Системные Гипертензии*. 2013; 10 (1): 5–34).
  8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34:2159–2219.
  9. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
  10. De Backer G., Graham I., Taskinen et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
  11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on management of stable coronary disease. *Eur Heart J* 2013;34 (38): 2949–3003.
  11. Tsygankov V.A., Zharkova S. L. Classification and systematization of able-bodied population by age groups. *ONV*. 2009;4:65–79. Russian (Цыганков В.А., Жаркова С. Л. Классификация и систематизация трудоспособного населения по возрастным группам. *ОНВ*. 2009;4:65–79).
  12. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur. J. Gen. Pract.* 1996; 2: 65–67.
  13. Shamurova Yu. Yu., Kalev O. F., Tyukov Yu. A. Polypathias at men: problem scale. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine*. 2008; 3: 25–27.
  14. Lazarev A.V., Kalininskaya A.A. Necessity of the population of Nizhny Novgorod region in cardiosurgical interventions. *Manager of Health*. 2016; 2: 21–28. Russian (Лазарев А.В., Калининская А.А. Нуждаемость населения Нижегородской области в кардиохирургических вмешательствах. *Менеджер здравоохранения*. 2016; 2: 21–28).
  15. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Disease*. 1970; 23 (7): 455–468.

# Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль провоспалительных цитокинов и адипокинов, генетические основы

**Нечаева Г.И., Надей Е.В., Лялюкова Е.А.\* , Цикунова Ю.С.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

## Авторы

**Нечаева Галина Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия;

**Надей Елена Витальевна**, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия;

**Лялюкова Елена Александровна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия;

**Цикунова Юлия Сергеевна**, аспирант кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия.

## Резюме

### Цель

*Оценить уровень специфических и неспецифических медиаторов воспаления (интерлейкина-1,6, фактора некроза опухоли —  $\alpha$ , С-реактивного протеина), адипокинов (лептина, растворимых рецепторов к лептину, адипонектина, резистина), частоту встречаемости мутаций растворимых рецепторов к лептину (Arg223Gln) при недостаточности питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани.*

### Материал и методы

*В исследование методом «поперечного среза» включено 94 пациента (50 % мужчин, 50 % женщин). Средний возраст  $30,5 \pm 0,8$  лет. I группа — 34 пациента с дисплазией соединительной ткани и признаками недостаточности питания, II группа (группа сравнения) — 30 пациентов с дисплазией соединительной ткани без недостаточности питания, группа контроля — 30 пациентов без дисплазии. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Оценивался уровень интерлейкина-1,6, фактора некроза опухоли —  $\alpha$ , С-реактивного протеина*

лептина, растворимых рецепторов к лептину, адипонектина, резистина, частота мутаций растворимых рецепторов к лептину (Arg223Gln).

### Результаты

Наличие недостаточности питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани сопровождалось изменениями иммунного статуса в виде лейкопении, лимфоцитопении, снижения уровня С-реактивного протеина, более высокого уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1,6). Изменения интерлейкина-6 коррелировали с тяжестью недостаточности питания при дисплазии соединительной ткани (отрицательная средней силы корреляционная связь), выраженность лейкопении — со степенью снижения фактора некроза опухоли —  $\alpha$  (прямая достоверная корреляционная связь). Зарегистрировано изменение содержания адипокинов в виде низкого уровня лептина, резистина, более высокого уровня адипонектина и растворимых рецепторов к лептину. У 73,44 % пациентов указанные изменения были обусловлены полиморфизмом гена растворимого рецептора лептина: Arg223Gln A/G –50,0 %, Arg223Gln G/G –23,44 %.

### Заключение

Указанные иммунологические показатели могут использоваться в качестве диагностических критериев тяжести недостаточности питания при дисплазии соединительной ткани и предикторов.

### Ключевые слова

Нутритивный статус; дисплазия соединительной ткани; полиморфизм гена рецептора лептина (Arg223Gln), интерлейкин 1, интерлейкин 6, СРБ, ФНО- $\alpha$ .

## Undernourishment in patients with connective tissue dysplasia: the role of proinflammatory cytokines and adipokines, and genetic factors

Nechaeva G.I., Nadei E.V., Lyalyukova E.A., Tsikunova Yu. S.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Authors

**Galina I. Nechaeva**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

**Elena V. Nadei**, M.D., assistant professor of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

**Elena A. Lyalyukova**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

**Yuliya S. Tsikunova**, M.D., Ph.D. student of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

### Summary

#### Objective

Evaluate the levels of specific and non-specific mediators of inflammation (interleukins 1 and 6 (IL1 and IL6, respectively), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), adipokines (leptin, soluble leptin receptor, adiponectin, resistin) and the frequency of mutations of soluble leptin receptors (Arg223Gln) in undernourished patients with connective tissue dysplasia

#### Materials and methods

A cross-section study involved 94 patients (50 % males, 50 % females). Average age of patients was 30,5 $\pm$ 0,8 years. The I group included 34 patients with connective tissue dysplasia and signs of undernourishment, the II group consisted of 30 patients with connective tissue dysplasia and no signs of undernourishment, the control group included 30 patients without connective tissue dysplasia. The groups were similar with respect to age and gender. We estimated the levels of IL1, IL6, TNF- $\alpha$ , CRP, leptin, soluble leptin receptors, adiponectin, resistin, and the frequency of mutations of soluble leptin receptors (Arg223Gln).

## Results

*Undernourishment was associated with changes of immune status in patients with connective tissue dysplasia. These changes consisted of leucopenia, lymphocytopenia, decreased CRP concentration, higher levels of proinflammatory IL1 and IL6. IL6 changes correlated with the severity of undernourishment in connective tissue dysplasia (moderate negative correlation), the severity of leucopenia correlated with the degree of TNF- $\alpha$  levels decrease (significant direct correlation). We registered the change of adipokines' concentrations that was expressed as low leptin and resistin levels, higher concentration of adiponectin and soluble leptin receptors. In 73,44 % of patients these changes were associated with soluble leptin receptor gene polymorphisms: Arg223Gln A/G was present in 50,0 % of patients, and Arg223Gln G/G was found in 23,44 % of patients.*

## Conclusion

*Change of the levels of adipokines in patients with connective tissue dysplasia may be used not only as diagnostic criteria of severity of undernourishment, but also as factors determining different risks of associated pathologies. Increased IL-6 levels combined with low CRP concentration can be a sign of latent inflammatory process, autoimmune and allergic diseases, and decreased concentration of TNF- $\alpha$  associated with leucopenia can be an evidence of the risk of infectious or oncologic diseases.*

## Key words

*Undernourishment, connective tissue dysplasia, leptin, soluble leptin receptor, adiponectin, resistin, LEPR (Arg223 Gln) leptin receptor gene polymorphism, interleukin 1, interleukin 6, c-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ .*

## Список сокращений

ДСТ	— дисплазия соединительной ткани	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	Arg223Gln	— ген рецептора лептина (аминокислотная последовательность аргинина, глицина)
ИМТ	— индекс массы тела	LEPR	— лептин
ОМП	— окружность мышц плеча		
СРП	— С-реактивный протеин		
ТКЖСТ	— толщина кожно-жировой складки над трицепсом		

## Введение

Недостаточность питания (НП) — важный феномен в клинике внутренних болезней в силу неблагоприятных прогнозов, ассоциированных с наличием данного синдрома: повышение риска развития хронических болезней, высокой летальности.

Известно, что значительная часть нарушений метаболизма — генетически детерминирована и ключевую роль при этом играют мутации рецепторов адипокинов — гормонов, секретируемым жировой тканью, дисбаланс которых может приводить к метаболическим нарушениям [1]. Несмотря на высокую частоту и выраженность нарушений трофологического статуса у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), недостаточность питания остается малоизученным синдромом [2, 3].

## Цель исследования

Оценить уровень специфических и неспецифических медиаторов воспаления (интерлейкина-1,6, фактора некроза опухоли —  $\alpha$ , С-реактивного про-

теина), адипокинов (лептина, растворимых рецепторов к лептину, адипонектина, резистина), частоту встречаемости мутаций растворимых рецепторов к лептину (Arg223Gln) при недостаточности питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

## Материалы и методы

В исследование методом «поперечного среза» включено 94 пациента (50 % мужчин, 50 % женщин) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст  $30,5 \pm 0,8$  лет). I группа — 34 пациента с ДСТ и признаками недостаточности питания, II группа (группа сравнения) — 30 пациентов с ДСТ без недостаточности питания, группа контроля — 30 пациентов без ДСТ, сопоставимые по полу и возрасту. Диагноз генетически детерминированных (несиндромных) форм ДСТ выставился согласно Национальным рекомендациям [4]. Оценка трофологического статуса осуществлялась на основании Российских рекомендаций [2012] [5]. Исследование гормонов проводили иммуноферментным анализом: Leptin-ELISA « D B C » ,

Канада; Human leptin receptor — ELISA «BioVendor», Чехия; Resistin-ELISA «Mediagnost», Германия; Adiponectin — ELISA «Mediagnost», Германия; мутации генов — с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов реакции НФФ «Литех», Россия. Определение уровня провоспалительных цитокинов проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа «Планшетным фотометром iMark», (BIORAD) с использованием тест-систем ИФА-БЕСТ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты с ДСТ и недостаточностью питания имели меньшие показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности мышц плеча (ОМП), толщины кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ), лимфоцитов. Указанные показатели являются стандартизированными при диагностике недостаточности питания и входят в «шкалу пищевого статуса организма» [5].

Помимо изменения «стандартных показателей», у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания отмечено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов в периферической крови ( $5,75 \pm 0,21 \times 10^9$  /л, по сравнению со группой сравнения —  $6,75 \pm 0,12 \times 10^9$  /л и группой контроля —  $6,8 \pm 0,11 \times 10^9$  /л, ( $p=0,036$ ;  $p=0,043$  соответственно).

Комплексная оценка иммунологического статуса показала, что у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания уровни интерлейкина — 1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) были выше, а С-реактивного протеина (СРП) и фактора некроза опухоли —  $\alpha$  (ФНО —  $\alpha$ ) — ниже, чем у пациентов II группы и группы контроля (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная обратная корреляционная связь средней силы между динамикой ИМТ и уровнем СРП у пациентов с ДСТ как с недостаточностью питания  $r=-0,35$ ,  $p=0,0438$  (рис. 1А), так и с нормальной массой тела  $r=-0,52$ ,  $p=0,0327$  (рис. 2А), в группе контроля достоверных связей не обнаружено (рисунок 3А). У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания имелась обратная достоверно значимая корреляционная связь ИМТ с ИЛ-6  $r=-0,39$ ,  $p=0,0041$  (рис. 1В), чего не наблюдалось во второй группе и группе контроля (рисунки 2В и 3В соответственно).

У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания имела место прямая достоверная корреляционная связь динамики уровня ФНО-альфа и концентрации лейкоцитов в периферической крови ( $r=0,41$   $p=0,0381$ ) (рис. 4А), с уровнем лимфоцитов (один из стандартных показателей недостаточности питания) корреляционных связей не обнаружено (рис. 4В).

При проведении иммуноферментного анализа с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены существенные изменения концентрации ряда медиаторов жировой ткани в сыворотке крови. Уровень адипонекти-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа (n=34)	II группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
	M±m	M±m	M±m	
Рост, см	169,5±0,96	172,0±0,70	166,5±1,97	>0,05
Масса тела, кг	48,5±0,74	65,0±1,04	59,0±2,08	<0,016
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,76±0,16	22,5±0,21	22,85±0,28	<0,017
ОМП, см	23,0±0,31	24,0±0,50	24,5±0,35	>0,053
КЖСТ, мм	7,8±0,06	10,6±0,04	10,65±0,12	<0,012
Общий белок, г/л	58,0±0,49	60,5±0,57	65,0±0,47	>0,052
Альбумин, г/л	34,0±0,23	33,5±0,49	33,5±0,49	>0,056
Лимфоциты, %	14,0±0,88	27,0±0,77	25,5±0,69	<0,005
Лейкоциты	5,75±0,21	6,75±0,12	6,8±0,10	<0,036

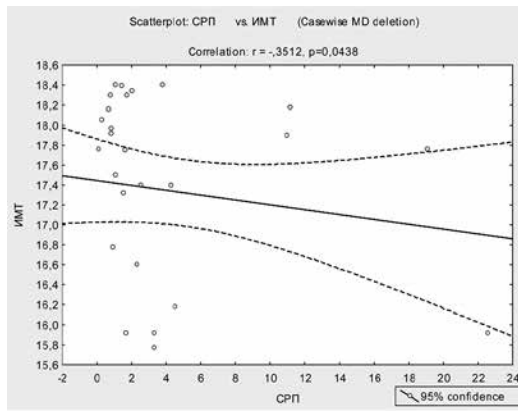
Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела, ОМП — окружность плеча; КЖСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом.

Таблица 2

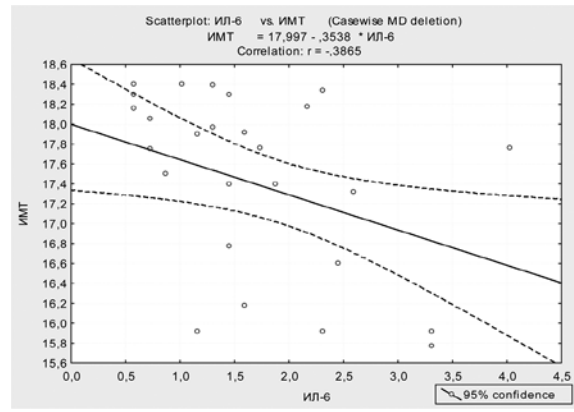
Уровень провоспалительных цитокинов в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=34)	II группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
СРП	1,86±1,19	3,52±0,69	4,21±1,92	<0,01
ИЛ-1	8,01±0,83	7,28±0,40	6,79±0,67	<0,02
ИЛ-6	1,59±0,18	1,368±0,15	1,16±0,37	<0,01
ФНО- $\alpha$	11,76±1,41	13,03±1,79	9,71±1,25	<0,01

Примечание: СРП — С-реактивный белок, ИЛ-1 — интерлейкин-1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$  — ФНО- $\alpha$ .

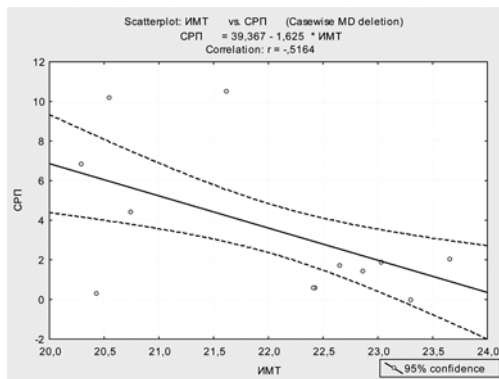


А

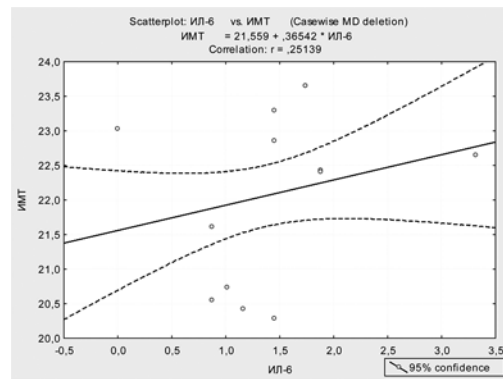


В

Рис. 1. А — корреляция ИМТ и СРП у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания; В — корреляция ИМТ и ИЛ-6 у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания

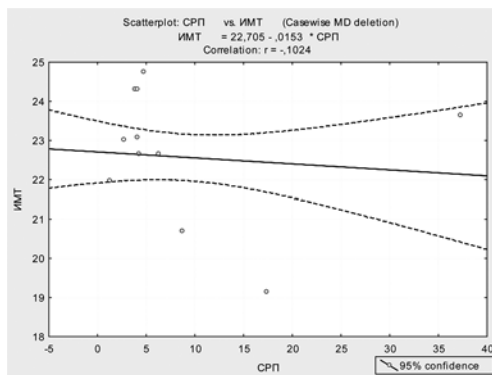


А

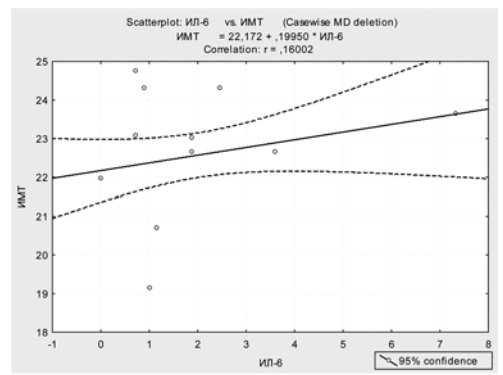


В

Рис. 2. А — корреляция ИМТ и СРП у пациентов с ДСТ без недостаточности питания; В — корреляция ИМТ и ИЛ-6 у пациентов с ДСТ без недостаточности питания

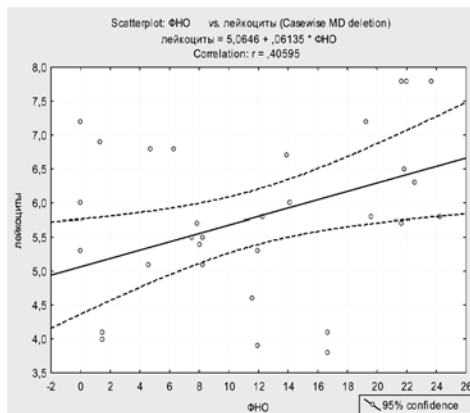


А

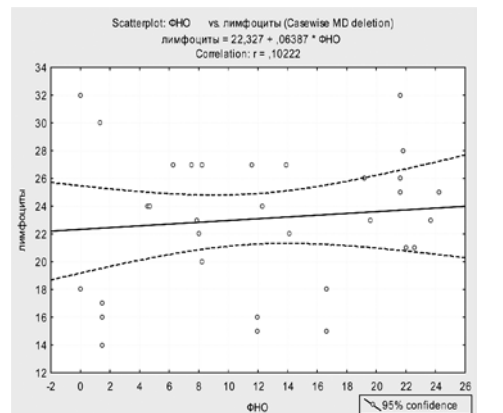


В

Рис. 3. А — корреляция ИМТ и СРП у пациентов в группе контроля; В — корреляция ИМТ и ИЛ-6 у пациентов в группе контроля



А



В

Рис. 4. А — корреляция уровня лейкоцитов и ФНО-альфа у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания; В — корреляция уровня лимфоцитов и ФНО-альфа у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания

Таблица 3

## Показатели адипокинов в исследуемых группах

Показатели	Пациенты с ДСТ и признаками недостаточности питания	Пациенты с ДСТ без признаков недостаточности питания	Контрольная группа	p
Лептин	0,51±0,17	0,88±0,15	2,25±0,20	<0,01
Рецепторы к лептину	7,35±0,45	6,24±0,56	5,91±0,35	<0,02
Резистин	4,58±0,24	7,64±0,60	5,50±0,34	<0,01
Адипонектин	13,38±0,45	9,54±0,46	10,59±0,53	<0,01

Таблица 4

## Частота мутаций рецептора лептина LEPR в исследуемых группах

Показатели	I группа, n (%)	II группа, n (%)	Все пациенты с ДСТ, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) A/A	14 (41,18%)**	3 (10,0%)	17 (26,56%)	12 (40,0%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) A/G	12 (35,29%)**	20 (66,67%)	32 (50,0%)*	18 (60,0%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) G/G	8 (23,53%)	7 (23,33%)	15 (23,44%)**	

\* — различия статистически значимы с группой контроля;

\*\* — различия статистически значимы со II группой

на, рецепторов к лептину у пациентов с ДСТ и низкой массой тела был выше, чем у пациентов с ДСТ без недостаточности питания и группы контроля, концентрация резистина и лептина соответственно — ниже. Различия со II группой и группой контроля статистически значимы (табл. 3).

Исследование частоты встречаемости мутаций LEPR (Arg223Gln) у пациентов исследуемых групп показало, что в 73,44% случаев метаболические нарушения лептина при ДСТ генетически детерминированы.

Мутации LEPR (Arg223Gln) G/G имели место у 23,44% пациентов с ДСТ ( $p < 0,05$ ), мутации Arg223Gln A/G — у 50,0% пациентов ( $p < 0,05$ ) и в группах сравнения и контроля не встречались (табл. 4).

Пациенты с генотипом LEPR G/G весили на  $16,5 \pm 0,3$  кг меньше ( $p < 0,0001$ ), чем носители генотипа A/G (II группа), и на  $10,5 \pm 1,3$  кг меньше пациентов с AA генотипом ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, исследование показало, что наличие недостаточности питания у пациентов с ДСТ сопровождается выраженными иммунологическими изменениями в виде лейкопении, лимфоцитопении, более низкого уровня С-реактивного протеина и высокого уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1,6). Изменения интерлейкина-6 у лиц с ДСТ и низкой массой тела коррелируют со степенью снижения ИМТ (отрицательная средней силы корреляционная связь), а тяжесть лейкопении — с уровнем ФНО- $\alpha$  (прямая достоверная корреляционная связь). Указанные изменения регистрируются на фоне дисбаланса ключевых медиаторов, регулирующих энергетический гомеостаз (лептина, рецепторов к лептину, резистина, адипонектина) и в 73,44% случаев ассоциированы

с полиморфизмом гена растворимого рецептора лептина гена (Arg223Gln) G/G.

## Обсуждение

Известно, что жировая ткань представляет собой не только крупнейший источник энергии в организме, но и обладает пара-, ауто- и эндокринной активностью, секретируя большое количество гормонов, называемых адипокинами, среди которых — лептин, адипонектин, резистин, грелин, инсулиноподобный фактор роста-1 и другие.

Помимо этого, адипоциты, подобно Т-лимфоцитам и макрофагам, продуцируют большое количество цитокинов, запуская цепь воспалительных процессов, при этом воспаление принимает устойчивый, системный характер невысокой интенсивности.

ИЛ-6 — один из провоспалительных цитокинов, вырабатываемых адипоцитами, который проявляет свою активность не только в жировой ткани, но и системно [6]. ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, следствием чего может быть развитие кахексии. Изменения концентрации лептина и ИЛ-6 сопровождаются снижением уровня CD8 — Т-клеток и повышением CD4, что может иметь значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Известно, что ФНО-альфа отражает также степень истощения мышечной и жировой ткани при кахексии и является продуктом деятельности активированных нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов. Помимо этого, ФНО-альфа является ключевым медиатором противоопухолевого иммунитета, в связи с чем степень снижения ФНО-альфа может отражать не только уровень активации противоми-

кробного звена иммунитета, но определенный риск онкологического риска [7].

Таким образом, повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, на фоне низких показателях С-реактивного протеина может свидетельствовать о вялотекущем латентном воспалительном процессе или риске аутоиммунных или аллергических заболеваний, а снижение ФНО-альфа при наличии лейкопении — о риске инфекционных и онкологических заболеваний.

## Заключение

Наличие недостаточности питания у пациентов с ДСТ сопровождается выраженными нарушениями уровня ключевых адипокинов в виде снижения уровня лептина и резистина в периферической крови, повышением концентрации растворимых рецепторов к лептину и уровня адипонектина.

Помимо этого, регистрируется дисбаланс иммунологических показателей в виде лейкопении, лимфоцитопении, более низкого уровня С-реактивного протеина, высокого уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1,6).

Выявленные иммунологические особенности у пациентов с ДСТ могут использоваться не только в качестве диагностических критериев тяжести недостаточности питания, но и факторов, определяющих различный риск ассоциированной патологии. Повышение уровня ИЛ-6, на фоне низких показателей С-реактивного — о риск латентного воспалительного процесса, аутоиммунных, аллергических заболеваний, снижение ФНО-альфа при наличии лейкопении — о риске инфекционных или онкологических заболеваний.

**Конфликт интересов:** не заявлен

## Литература

1. Arutyunov A. G., Rylova A. K., Arutyunov G. P. The register of the hospitalized patients with a circulation decompensation (The Pavlovsk register). Report 1. The modern clinical characteristic of the patient with a circulation decompensation. Clinical phenotypes of patients. Magazine Heart Failure. 2014; 82 (1): 23–31 Russian [Арутюнов А.Г., Рылова А. К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;82 (1): 23–31].
2. Lyalyukova E.A. Malnutrition end malabsorbtion in an intestine in development of an albuminous and power failure at patients with a dysplasia of a connecting tissue. Attending physician. 2014; 2: 47–50. Russian [Лялюкова Е.А. Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач. 2014; 2: 47–50].
3. Lyalyukova E.A., Livzan M.A., Nechayeva G.I., Loginova E.N. A sympathetic hyper tonus and a postprandialny abdominal hemodynamics at patients of young 147th age with a trofologicheskyy failure. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 1: 11–15. Russian [Лялюкова Е.А., Ливзан М.А., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Симпатический гипертонус и постпрандиальная абдоминальная гемодинамика у пациентов молодого возраста с трофологической недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 1: 11–15].
4. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani: rossiyskie rekomendatsii VNOK [Inherited disorders of connective tissue: Russian recommendations GFCC]. Moscow, 2012. 76 p. Russian [Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. ВНОК. Москва; 2012: 76 стр.]
5. The letter the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 05.05.2012 N 14–3/10/1–2819 <methodical references (together with «Methodical references «Delivery of health care to adult population in the Centers of health», утв. Minzdravotsrazvity of Russia 23.04.2012) Russian [Письмо Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 14–3/10/1–2819. Методические рекомендации «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья» (вместе с «Методическими рекомендациями «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья», утв. Минздравсоцразвитием России 23.04.2012) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_129848](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129848)
6. Chernyavskaya I.V. Activity of a leptin and interleukin-6 in blood serum at patients poliendokrinopatiyey. The International medical magazine 2011.-No. 4.—Page 87–91. Russian [Чернявская И.В. Активность лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных полиэндокринопатией. Международный медицинский журнал. 2011; 4: 87–91].
7. Salikhova A.F., Bayburin G.G., Farkhutdinov L.M., et al. Clinical Immunology associations at a metabolic syndrome. Internal medicine archive. 2014; 4: 44–46. Russian [Салихова А.Ф. Байбурина Г.Г. Фархутдинова Л.М. и др. Клинико-иммунологические ассоциации при метаболическом синдроме. Архивъ внутренней медицины. 2014; 4: 44–46].



# Роль витамина D в развитии и коррекции стресс-индуцированной артериальной гипертензии у крыс

**Янковская Л.В.<sup>1\*</sup>, Семячкина-Глушковская О.В.<sup>2</sup>, Искра Т. Д.<sup>2</sup>, Шариф Али Е.Ш.<sup>2</sup>,  
Аль Кассаб Валид М.М.<sup>2</sup>, Агранович И.М.,<sup>2</sup> Шорина Л.Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь.

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.

## **Авторы**

**Янковская Людмила Валерьевна**, к.м.н., заведующая кафедрой поликлинической терапии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь.

**Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна**, д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.

**Искра Татьяна Дмитриевна**, к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.

**Шариф Али Есмат Шариф**, аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.

**Аль Кассаб Валид Махди Муслим**, магистрант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.

**Агранович Илана Михайловна**, аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.

**Шорина Лидия Николаевна**, к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия.

## Резюме

### Цель

Изучение уровня 25 (ОН) D и эффектов дополнительного приема холекальциферола на функцию эндотелия и артериальное давление в условиях хронической стресс-индуцированной артериальной гипертензии (АГ) у крыс.

### Материалы и методы

Исследование проводили на 136 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200–250 г. Крысы помещались в условия перенаселения на протяжении 4 месяцев, по истечении которых у подавляющего числа животных развивалась устойчивая стресс-индуцированная АГ. Для изучения роли витамина D в механизмах развития АГ, крысы потребляли холекальциферол в дозе 2500 МЕ/сутки на протяжении всего срока формирования у них гипертензивного статуса. На фоне приема холекальциферола оценивали его терапевтическое влияние на уровень АД и эндотелиальную функцию, которую определяли по содержанию оксида азота в крови и ацетилхолин-зависимой вазорелаксации. В качестве контрольных групп были гипертензивные крысы, которые не потребляли холекальциферол, а также здоровые животные.

### Результаты

Развитие стресс-индуцированной АГ сопровождается подавлением эндотелиальной функции сосудов, что выражалось в снижении как содержания NO в крови, так и эндотелийзависимой вазорелаксации при введении ацетилхолина. Применение холекальциферола у гипертензивных крыс в дозе 2500 МЕ/сутки приводит к снижению среднего АД, улучшению эндотелийзависимой вазорелаксации и повышению продукции NO

### Заключение

Таким образом, курсовое применение холекальциферола у ГК способствует к нормализации гемодинамических параметров, в том числе снижению среднего АД, улучшению функции эндотелиальной функции сосудов. Результаты исследования свидетельствуют, что холекальциферол может быть важным вспомогательным инструментом в антигипертензивной терапии, что требует дальнейших, более детальных исследований.

### Ключевые слова

Артериальная гипертензия, холекальциферол, оксид азота, эндотелийзависимая вазодилатация, витамин D.

## Role of vitamin D in the development and correction of stress-induced arterial hypertension in rats

Yankovskaya L.V.<sup>1</sup>, Semyachkina-Glushkovskaya O.V.<sup>2</sup>, Iskra T.D.<sup>2</sup>, Sharif-Ali E.Sh.<sup>2</sup>, Al Kassab Valid M.M.<sup>2</sup>, Agranovich I.M.<sup>2</sup>, Shorina L.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Saratov Chernyshevsky State University, Saratov, Russia

### Authors

**Lyudmila V. Yankovskaya**, M.D., PhD, head of the Department of outpatient therapy, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus.

**Oksana V. Semyachkina-Glushkovskaya**, Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the department of human and animal physiology, biological faculty, Saratov Chernyshevsky State University, Saratov, Russia.

**Tatiana D. Iskra**, Ph.D., associate professor of the department of human and animal physiology, biological faculty, Saratov Chernyshevsky State University, Saratov, Russia.

**Esmat Sharif Sharif Ali**, Ph.D student of the department of human and animal physiology, biological faculty, Saratov Chernyshevsky State University, Saratov, Russia.

**Al Kassab Valid Makhdi Muslim**, graduate student of the department of human and animal physiology, biological faculty, Saratov Chernyshevsky State University, Saratov, Russia.

**Ilana M. Agranovich**, Ph.D student of the department of human and animal physiology, biological faculty, Saratov Chernyshevsky State University, Saratov, Russia.

**Lidia N. Shorina**, Ph.D., associate professor of the department of human and animal physiology, biological faculty, Saratov Chernyshevsky State University, Saratov, Russia

## Summary

### Objective

To investigate the levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and effects of additional cholecalciferol intake on endothelial function and blood pressure (BP) in case of chronic stress-induced arterial hypertension (AH) in rats.

### Materials and methods

This study was performed on 136 adult wild type male rats with body weight ranged between 200-250g. Rats were placed in the condition of overpopulation for 4 months that led to development of stress-induced AH in the majority of rats by the end of this period. In order to investigate the role of vitamin D on the mechanisms underlying AH development, rats were administered with cholecalciferol (2500 MU/day) during all the period of overpopulation experiment. We estimated therapeutic effects of cholecalciferol on BP levels and endothelial function that was evaluated using blood levels of nitric oxide and acetylcholine-dependent vasodilatation. As the control we used hypertensive rats who did not consume cholecalciferol and healthy animals.

### Results

Development of stress-associated AH was accompanied with suppressed endothelial vascular function that was expressed as reduction of NO concentration in blood and endothelium-dependent vasodilatation after acetylcholine administration. Use of cholecalciferol (2500 MU/day) in hypertensive rats led to reduction of average BP levels, improved the characteristics of endothelial function and increased NO production.

### Conclusion

Long-term administration of cholecalciferol (2500 MU/day) to hypertensive rats leads to normalization of hemodynamic parameters and improves the characteristics of endothelial function. The results of our study demonstrate that cholecalciferol can become an important additional component of antihypertensive therapy, but it requires further detailed studies.

### Key words

Arterial hypertension, cholecalciferol, nitric oxide, endothelium-dependent vasodilatation, vitamin D.

## Список сокращений

VDR — рецепторы витамина D  
 АГ — артериальная гипертензия  
 АД — артериальное давление  
 ГК — гипертензивные крысы

НК — нормотензивные крысы  
 ср. АД — среднее артериальное давление  
 ССС — сердечно-сосудистая система  
 ЧСС — частота сердечных сокращений

## Введение

Многочисленные исследования демонстрируют тесную связь между низкими значениями витамина D и повышенным риском развития АГ, атеросклероза, инфаркта миокарда, метаболического синдрома, сахарного диабета, ряда аутоиммунных и др. заболеваний [1, 2, 3, 4]. В настоящее время дефицит витамина D рассматривают как новый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что приобретает особую актуальность в связи с широким распространением в популяции — 60–96% среди лиц разного возраста, D-гиповитаминоза [5, 6, 7]. Предположение о непосредственном участии витамина D в регуляции

сосудистого гомеостаза было сделано исходя из открытия того факта, что рецепторы витамина D (VDR) экспрессируется в клетках всей сердечно-сосудистой системы (ССС). Кроме того, многие типы клеток, в том числе гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки и кардиомиоциты, способны производить фермент 1- $\alpha$ -гидроксилазу, благодаря которому, происходит внутриклеточное преобразование 25-гидрокси-витамина D (25 (OH) D) в его более активную форму 1,25-дигидрокси-витамина D (1,25 (OH) 2D) — природный лиганд VDR. Таким образом, клетки ССС способны обеспечивать метаболизм витамина D, производить активную форму вита-

мина D для собственных регуляторных механизмов.

Благодаря своим прямым эффектам  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , как было показано во многих исследованиях, регулирует ренин-ангиотензиновую систему и функцию эндотелия, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает интенсивность процессов коагуляции [8, 9, 10, 11]. Кроме того, эффекты витамина D могут быть опосредованы его участием в регуляции кальциевого и фосфорного гомеостаза, иммунного/воспалительного ответа, углеводного баланса и др. Разработаны модели на животных по развитию АГ, вызванной острым дефицитом витамина D [8, 20]. В экспериментах *in vitro* установлено, что активация VDR индуцирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и повышает их функциональные свойства. Кроме того, витамин D участвует в регуляции пролиферации, миграции и минерализации гладкомышечных клеток сосудов [1, 7]. Однако, в обзорных работах приводятся весьма противоречивые данные относительно роли витамина D в поддержании гипертензивного статуса [12]. Остро дискуссионными остаются вопросы относительно механизмов, лежащих в основе витамин-D-зависимых изменений в уровне АД и развития АГ. Возможно, основным объяснением причины противоречивости результатов в проведенных исследованиях является то, что к настоящему времени мы не имеем четкого и полноценного понимания механизмов, посредством которых витамин D обеспечивает регулируемую роль на АД и в целом на ССС. Эти же пробелы в наших знаниях до сих пор не дают возможности уверенно использовать препараты витамина D для профилактики и лечения ССЗ.

### Цель исследования

Изучение уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  и эффектов дополнительного приема холекальциферола на функцию эндотелия и артериальное давление в условиях хронической стресс-индуцированной АГ у крыс.

### Материалы и методы

Исследование проводили на 136 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200–250 г. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Регистрацию гемодинамических

параметров — среднего артериального давления (ср. АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у бодрствующих крыс осуществляли на компьютерно-вычислительном комплексе для прямой регистрации кровяного давления у мелких животных (PowerLab/400 ML 401, ID Instruments, 2002, Австралия) с программным обеспечением Chart 4, оснащенным датчиками кровяного давления (MLT0699, PowerLab, ID Instruments). С этой целью за сутки до экспериментов животным вживляли полиэтиленовый катетер в аорту через левую ветвь сонной артерии под общей нембуталовой анестезией (0,40 мг/кг) [13, 14].

Стресс-индуцированную АГ у экспериментальных животных моделировали методом длительного пребывания в условиях высокой популяционной плотности («перенаселения») [15]. Измерение уровня АД и ЧСС проводили в соответствии со стандартной операционной процедурой прямой регистрации сигналов кровяного давления. Забор крови у экспериментальных животных проводили утром натощак. Показатели АД,  $25(\text{OH})\text{D}$  и NO оценивали каждый месяц по мере формирования гипертензивного статуса у крыс.

Определение содержания в крови общего  $25(\text{OH})\text{D}$  (нг/мл) проводили методом иммуноферментного анализа с применением набора RAT 25OH VITAMIN D TOTAL ELISA (Cat. No.: RIS022R).

Определение концентрации NO (мкг/мл) проводили спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса-Илосвая на спектрофотометре «СФ-2000 Био» по интенсивности окраски при длине волны 583 нм [16, 17].

Эндотелийзависимую вазорелаксацию у нормотензивных и гипертензивных крыс изучали при внутривенном введении 0,3 мкг/кг ацетилхолина (Pharma, Чехия) с оценкой максимального отклонения ср. АД в течение первой минуты после болюсной инъекции препарата.

Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы: нормотензивные крысы (НК) — с нормальным АД; гипертензивные крысы (ГК) с высокими значениями ср.АД и ЧСС; НК+D3 и ГК+D3 — группы нормотензивных и гипертензивных крыс, которые в качестве фармакологического замещения витамина D ежедневно в течение 4 месяцев получали холекальциферол (Colecalciferol) в виде водного раствора в дозе 2500 МЕ. В каждой из указанных групп было от 8 до 12 животных.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы «Statistica

Таблица 1

## Показатели ср.АД, ЧСС и содержание 25 (ОН) D в крови крыс в процессе формирования АГ

Показатели	Контроль n=10	Модель стресс-индуцированной АГ			
		1 месяц n=10	2 месяца n=10	3 месяца n=10	4 месяца n=10
Ср.АД, мм рт. ст.	109±3	115±4	112±5	117±3	149±3*
ЧСС, уд/мин	382±14	397±12	394±11	401±12	444±14*
25 (ОН) D, нг/мл	19,9±1,1	18,2±0,6	19,0±0,6	18,1±0,5	10,8±0,5*
NO, мкг/мл	0,38±0,02	0,34±0,01	0,36±0,05	0,29±0,08	0,17±0,01 *

\* —  $p < 0,05$  относительно контроля

7.0». Данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Сравнение двух групп по количественному признаку проводили при помощи t-теста — критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между переменными использовался корреляционный анализ Пирсона ( $r$ ). Рассчитывали показатель динамики « $\Delta$ » — как разность повторного и исходного значений. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В табл. 1 представлены значения ср. АД, ЧСС и содержания 25 (ОН) D в крови у крыс через 1, 2, 3 и 4 месяца эксперимента по моделированию стресс-индуцированной АГ. Как видно из представленных в таблице 1 данных, у экспериментальных крыс через 4 месяца хронического стресса отмечалось развитие АГ, что подтверждается достоверным увеличением ср.АД и ЧСС по сравнению с интактными животными. У ГК произошло достоверное снижение — на 46 % ( $\Delta 46 \pm 1\%$ ;  $p < 0,05$ ) содержания витамина D (см. табл. 1). Аналогичные изменения наблюдались со стороны продукции NO, которая снизилась на 56 % ( $\Delta 56 \pm 1\%$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Так, содержание NO в крови составило в среднем  $0,17 \pm 0,01$  мкг/мл, что было ниже ( $p = 0,04$ ) по сравнению с интактными животными, у которых содержание NO составило в среднем  $0,38 \pm 0,02$  мкг/мл (табл. 1).

Значения ср.АД на введение ацетилхолина представлены на рис. 1, из которой видно, что у НК введение ацетилхолина привело к снижению ср.АД на  $58 \pm 5\%$ , что подтверждает сохранность эндотелийзависимой вазодилатации сосудов у интактных животных. В группе ГК, напротив, не наблюдалось статистически значимых изменений ср.АД в ответ на введение ацетилхолина — динамика составила  $8 \pm 1\%$ , что подтверждает развитие дисфункции эндотелия на фоне хронически высокого АД (рис. 1).

Результаты влияния фармакологического замещения содержания витамина D на исследуемые

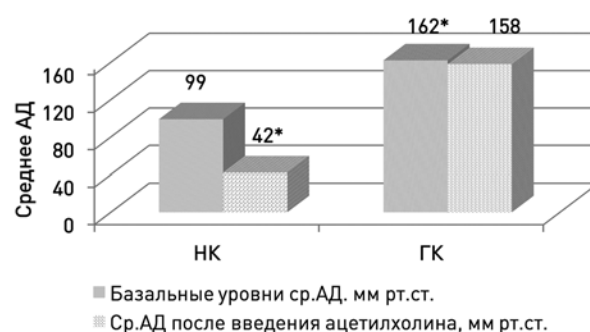


Рис. 1. Значения ср.АД при введении ацетилхолина в группах нормотензивных (НК) и гипертензивных крыс (ГК)  
Примечания: \* —  $p < 0,05$  относительно контроля; † —  $p < 0,05$  по сравнению с базальным уровнем ср.АД

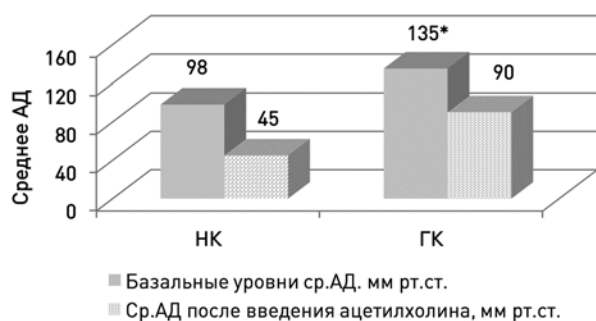
показатели в группах НК+D3 и ГК+D3 представлены в табл. 2, из которой видно, что длительное, т.е. на протяжении всего срока формирования повышенного АД у крыс, ежедневное применение холекальциферола в дозе 2500 МЕ оказывало терапевтический эффект на ср. АД, содержание NO и 25 (ОН) D в крови. Так, в группе ГК+D3 уровень ср.АД достоверно снизился на 15 % ( $p < 0,05$ ), содержание 25 (ОН) D и NO увеличилось на 29 % ( $p < 0,05$ ) и 70 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Однако, несмотря на явные улучшения исследуемых показателей, тем не менее, они не достигли нормальных значений. Отметим, что у НК применение холекальциферола не оказывало влияния ни на уровень ср.АД, ни на содержание 25 (ОН) D и NO в крови крыс (табл. 2).

Исследование эффектов длительного применения холекальциферола на эндотелийзависимую вазорелаксацию выявило аналогичные результаты, т.е. фармакологическое замещение содержания витамина D оказывало терапевтические воздействия у гипертензивных, но не у нормотензивных крыс (см. рис. 2). Как видно на рисунках 1 и 2, сосудистая чувствительность к ацетилхолину не изменилась у НК, но существенно улучшилась — на 34 % ( $p < 0,05$ ) у ГК, что по выраженности реакции было в 4,3 раза выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой ГК не принимавших холекальциферол (рис. 2).

Таблица 2

## Показатели ср.АД и содержание 25 (ОН) D и оксида азота в крови у крыс, получавших холекальциферол

Показатели	НК, до введения препарата n=10	НК+D3 n=10	ГК, до введения препарата n=10	ГК+ D3 n=8
Ср.АД, мм рт. ст.	109±3	106±3	149±3*	127±3+*
NO, мкг/мл	0,38±0,02	0,36±0,03	0,17±0,01*	0,29±0,02+*
25 (ОН) D, нг/мл	19,9±1,1	20,3±0,7	10,8±0,5*	13,9±0,3+*

\* —  $p < 0,05$  относительно нормотензивных крыс (НК),† —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями.

**Рис. 2.** Значения ср.АД при введении ацетилхолина в группах нормотензивных (НК) и гипертензивных крыс (ГК), принимавших холекальциферол в течение 4 месяцев  
Примечания: \*  $p < 0,05$  относительно контроля; † —  $p < 0,05$  по сравнению с базальным уровнем ср.АД.

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что развитие стресс-индуцированной АГ сопровождается подавлением эндотелиальной функции сосудов, что выражалось в снижении как содержания NO в крови, так и эндотелийзависимой вазорелаксации при введении ацетилхолина. Полученные научные данные согласуются с сформировавшейся концепцией о нарушении эндотелиального механизма расслабления сосудов при формировании гипертензивного статуса [17, 18]. В предыдущих клинических и экспериментальных исследованиях авторы также показали снижение активности NO-ергической системы, а также сосудистой чувствительности к ацетилхолину при АГ [10, 16, 19, 20, 21, 22].

Для исследования роли витамина D в развитии АГ, нами были проделаны эксперименты, разделенные на два этапа. На первом этапе выполнения экспериментальных исследований была произведена оценка содержания и изменения уровня витамина D в крови половозрелых крыс на фоне формирования гипертензивного статуса. Результаты наглядно показали, что высокие значения АД, соответствующие АГ, сопровождаются развитием дефицита витамина D (табл. 1). Эти результаты органично согласуются с литературными данными ряда авторов, в которых показано снижение витамина D у гипертензивных объектов [1, 2, 3, 11, 23,

24, 25, 26, 27]. На других моделях АГ, в частности, на спонтанно гипертензивных крысах, показано, что на фоне развития АГ у животных формируется дефицит продукции основного активного метаболита витамина D, что сопровождается подавлением эндотелийзависимого сокращения аорты за счет снижения концентрации свободного кальция в цитозоле эндотелиальных клеток [11].

Второй этап экспериментов был направлен на поиск ответа на вопрос: Возможно ли фармакологическим замещением витамина D проводить коррекцию его дефицита и ассоциированных с этим сосудистых нарушений? Решение второй задачи реализовывалось за счет определения таких показателей, как ср. АД, содержание 25 (ОН) D и NO в крови крыс на фоне ежедневного длительного применения холекальциферола в дозе 2500 МЕ, что, по данным ряда исследований, является наиболее эффективной дозой для вспомогательной терапии АГ [1, 2, 3, 20]. Дополнительный прием холекальциферола осуществляли в течении 4 месяцев, т.е. на протяжении всего срока формирования гипертензивного статуса у крыс. Было показано, что в условиях нормы холекальциферол не оказывал каких-либо эффектов на указанные показатели. Напротив, у гипертензивных крыс данная терапия приводила к снижению ср.АД, улучшению эндотелийзависимой вазорелаксации и повышению продукции NO (рис. 1 и 2).

Это согласуется с существующими экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что антигипертензивные эффекты витамина D проявляются за счет улучшения функции эндотелия (путем повышения активности эндотелиальной NO-синтазы, снижения эндотелиальных молекул адгезии, через противовоспалительные свойства), подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативного стресса и ряда геномных механизмов его влияния [8, 9, 11, 24, 26, 27].

Однако, стоит отметить, что фармакологическое замещение дефицита витамина D у гипертензив-

ных крыс, несмотря на значительные терапевтические эффекты в отношении ср.АД и показателей эндотелиальной функции сосудов, не достаточно для эффективного лечения АД.

## Заключение

Применение холекальциферола у ГК в дозе 2500 МЕ/сутки приводит к снижению среднего АД,

улучшению показателей эндотелиальной функции сосудов и можем быть важным вспомогательным инструментом в антигипертензивной терапии, что требует дальнейших, более детальных исследований.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

- Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011; 29:636–645.
- Kunutsor SK. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol*. 2014;29 (1): 1–14.
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens*. 2014;27 (10): 1948–54.
- Yankovskaya LV, Aksenova EA, Snezhitskiy VA, et al. Comparative analysis of the vitamin D receptor genotype frequencies in the Belarus population and in patients with cardiovascular diseases of the Grodno region. *Zhurnal GrGMU*. 2017;15 (3): 17–24. Russian (Янковская Л.В., Аксенова Е.А., Снежицкий и соавт. Сравнительный анализ частот генотипов гена рецептора витамина D в белорусской популяции и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Гродненского региона. *Журнал ГрГМУ*. 2017;15 (3): 17–24).
- Yankovskaya LV, Snezhitskiy VA, Povoroznyuk VV, et al. The relationship of vitamin D with age, sex, diagnosis and the factors of cardiovascular risk. *Med zhurnal BGMU*. 2017;2:78–84. Russian (Янковская Л.В., Снежицкий В.А., Поворознюк В.В. и соавт. Взаимосвязь уровня витамина D с возрастом, полом, диагнозом и факторами сердечно-сосудистого риска. *Мед журнал БГМУ*. 2017;2:78–84).
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *J. Med*. 2007;357:266–281.
- Povoroznyuk VV, Snezhitskiy VA, Yankovskaya LV, et al. Extraskeletal effects of vitamin d: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Zhurnal Grgmu*. 2015;2 (50): 6–14. Russian (Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В. и соавт. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015;2 (50): 6–14).
- Li YC. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Ster Biochem Molec Biol*. 2004;89 (90): 387–392.
- Tomaschitz A. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411:1354–1360.
- Semyachkina-Glushkovskaya OV, Berdnikova V, Kuznecova YA, et al. Activity of Vasorelaxation and Vasoconstriction Mechanisms in Rats With Early and Established Stress-Induced Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2011;29 (318): 93.
- Wong MS, Delansome R, Man RY, et al. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of hypertensive. *Am J Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2008;289:289–96.
- Tamez H, Kalim S, Thadhani RI. Does Vitamin D Modulate Blood Pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22 (2): 204–209.
- Dworkin BR, Filewich RJ, Da Costa J, et al. A chronic arterial catheter and low compliance system for recording blood pressure and heart rate from the rat. *Am. J. Physiol*. 1980;239:H137–H141.
- Fejes-Toth G, Naray-Fejes-Toth A, Ratge D, et al. Chronic arterial and venous catheterization of conscious, unrestrained rats. *Hypertension*. 1984;6:926–930.
- Semyachkina-Glushkovskaya OV, Kapralov SV, Shapkin YuG, et al. The method of experimental modeling of stress-induced development of ulcerous bleeding. Patent RF, no. 2472231, 2013. Russian (Семячкина-Глушковская, О.В. Патент 2472231 Рос.Федерация, Способ экспериментального моделирования стресс-индуцированного развития язвенного кровотечения / О.В. Семячкина-Глушковская, С.В. Капралов, Ю.Г. Шапкин и соавт. — № 2011124711; заявл. 16.06.2011; опубл. 10.01.2013; Бюл. № 1.)
- Anishenko TG. Effect of age and sex on renal hypertension and concentration of nitric oxide in the blood of albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;149:1–4.
- Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol*. 2000;55 (4): 221–32.
- Ralf P. Brandes Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*. 2014;64:924–928.
- Argacha JF, Egrise D, Pochet S, et al. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58 (1): 65–71.
- Yankovskaya LV, Kezhun LV, Slobodskaya NS. Effect of supplemental intake of cholecalciferol on the plasma renin activity and endothelial function in patients with arterial hypertension. *Retsept*. 2016;5:542–553. Russian

- [Янковская Л.В., Кежун Л.В., Слободская Н.С. Влияние приема холекальциферола на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией. *Рецепт*. 2016;5:542–553].
21. Semyachkina-Glushkovskaya OV, Anishchenko T, Kapralov S, et al. Sex differences in cardiovascular control by nitric oxide in normotensive and hypertensive rats at rest and during stress. *Health*. 2010;2 (8): 897–905.
  22. Yankouskaya LV, Snezhitskiy VA. Relationship between vascular endothelial function and vitamin D and parathyroid hormone levels in women with arterial hypertension. *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej*. 2014;124 (10): 532–539.
  23. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. The role of vitamin D in the development of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11 (3): 77–81. Russian [Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (3): 77–81].
  24. Argacha, JF, Egrise D, Pochet S, et al. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58 (1): 65–71.
  25. Stavenuiter AW, Arcidiacono MV, Ferrantelli E, et al. A Novel Rat Model of Vitamin D Deficiency: Safe and Rapid Induction of Vitamin D and Calcitriol Deficiency without Hyperparathyroidism. *BioMed Research International*. 2015; Article ID 604275: 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/604275>
  26. Sugden J, Davies J, Witham M, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*. 2008;25:320–325.
  27. Talmor Y. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2008;294:1059–1064.



## Отчет по итогам I Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов «Золотое кольцо»

3–4 октября 2017 года во Владимире состоялась I Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов «Золотое кольцо». В качестве организаторов конференции выступили ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Департамент здравоохранения Владимирской области и Владимирского государственного университета им. А.Г. и Н.Г. Столетовых.

Научно-образовательная конференция была организована на базе Владимирского государственного университета. Руководство университета отнеслось к организации конференции с большой ответственностью, в подготовке и проведении мероприятия было задействовано 60 сотрудников и студентов университета. Все заседания транслировались в онлайн режиме на официальном сайте Владимирского государственного университета.

На церемонии открытия с приветствием к участникам обратились почетные председатели (Колков М.Ю., Оганов Р.Г.) и сопредседатели конференции (Саралидзе А.М., Кирюхин А.В.). Ректор Владимирского государственного университета поблагодарил организаторов конференции, подчеркнул вклад директора ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава, члена-корреспондента РАН Драпкиной О.М., председателя регионального отделения РКО по Владимирской области к.м.н. Кулибаба Е.В. и заместителя председателя конференции профессора Мамедова М.Н.

По сложившейся традиции несколько врачей и работников здравоохранения были награждены

дипломами за вклад развитие терапевтической службы. Дипломы вручал академик РАН Оганов Р.Г.

В конференции приняли участие 288 врачей, ученых и делегатов из 12 городов Владимирской области, других регионов России, а также Москвы. Для обеспечения участия врачей в работе конференции был издан приказ Департаментом здравоохранения Владимирской области.

Двухдневная научная программа включала 13 научных симпозиумов, клинические лекции, круглые столы, мастер классы и школы практического врача. Тематика конференции охватывала вопросы от профилактики хронических неинфекционных заболеваний и коморбидности соматических патологий, до хирургических методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний и кардиореабилитации. Примечательно, что в рамках программы были организованы совместные симпозиумы различных медицинских школ страны, в том числе Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, Тюменского кардиологического центра и Владимирского государственного университета. Впервые, в рамках научно-образовательной конференции принимали участие ученые физиологи, биофизики и эксперты-разработчики медицинской техники.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (директор, член корреспондент РАН, Драпкина О.М.) был представлен 10 ведущими учеными и профессорами.

Координационный совет Минздрава РФ после предварительной экспертизы выдал свидетель-

ства о непрерывном постдипломном образовании в объеме 12 кредитных часов, что впервые приближает значимость регионального научного мероприятия к всероссийским форумам и конгрессам.

Работа конференции была освещена на федеральных (телеканал «Россия 1/Владимир») и региональных СМИ (областное ТВ, газеты), опубликованы репортажи и информация на портале Департамента здравоохранения Владимирской области и Владимирского государственного университета.

На церемонии закрытия председатели конференции отметили высокий уровень организации мероприятия и прикладного значения научной программы. Конференция получила высокую оценку и позитивный отзыв у врачей и делегатов.

По решению Оргкомитета Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов конференция «Золотое кольцо» будет проводиться ежегодно.



# Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

## Требования при подаче статей для публикации

Требования при подаче статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE); они доступны для ознакомления на веб-сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

Эти требования определяют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к публикации, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, отчеты о конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатные для читателей и организаций. Пользователи могут читать, скачивать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Такая политика

соответствует принципам Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (*Budapest Open Access Initiative; BOAI*).

### 1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com). Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор (ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т.ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор (ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в т.ч. на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов)

в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор (ы) передает (ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор (ы) гарантирует (ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения этой гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор (ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение авторских гарантий.

1.8. За Автором (ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в т.ч. научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов с ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись будет опубликована.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция направляет материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор (ы) не знает (ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор (ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента направляются автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора (ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вно-

сить правки в рукопись или отказать в публикации. Цель научного редактирования, сокращения и исправления рукописи, изменения дизайна графиков, рисунков и таблиц – приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором (ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), в разделе «Для авторов».

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, рецензированию, редактированию и публикации рукописей. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

## **2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ**

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (*Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT*), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двойным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) – 6 страниц; обзоров и лекций – 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: (1) титульный лист; (2) структурированное резюме и ключевые слова; (3) если возможно – перечень сокращений; (4) текст; (5) благодарности (если применимо); (6) список литературы; (7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; (8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в поряд-

ке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автора (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

### **3. Публикация результатов неконтролируемых исследований**

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, посвященные неконтролируемым исследованиям, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение; раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

### **4. Этические аспекты**

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или

родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

### **5. Авторство**

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

### **6. Конфликт интересов / финансирование**

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в т. ч. корпоративные).

## 7. Содержание рукописи

### 7.1. Титульный лист

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая их имена полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в т. ч. корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

### 7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов или словосочетаний.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

### 7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например,

АКШ – аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе (по возможности) и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

### 7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждая ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

### 7.5. Статистика

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

## 7.6. Благодарности

7.6.1. Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

## 7.7. Ссылки

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников, представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы источников ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

### Периодические издания

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications

for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370–5.

#### Источники на других языках с транслитерацией:

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65–86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65–86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники литературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

### Главы в книге

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255–309.

#### Источники на других языках с транслитерацией:

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431–452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431–452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:

относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

### **Книга**

#### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

### **Веб-сайты**

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). [www.who.int/csr/sars/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/en/index.html). Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

### **7.8. Графики, схемы, рисунки**

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

### **7.9. Таблицы**

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ( $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводят пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: \*, †, ‡, §, ||, ¶, #, \*\*, † † и т. д.

7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно\* указание на письменное разрешение от издателя.





ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

**«КАРДИОПРОГРЕСС»**  
*знание, наблюдение, движение*



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru)

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: [inf.cardio@gmail.com](mailto:inf.cardio@gmail.com)

Москва, Россия